

EXPERIMENTELLE UND LITERATURSTUDIEN
SOWIE
ÜBERLEGUNGEN ZUR PROBLEMATIK
DES KURZDARMES

PETER PAUL SCHMITTENBECHER

1987

Disbui. München

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554824_0047

Aus der kinderchirurgischen Klinik
(Vorstand: Prof. Dr. Waldemar Ch. Hecker)
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Universität München

Experimentelle
und
Literaturstudien
sowie
Überlegungen zur
Problematik des
Kurzdarmes

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Paul Schmittenbecher
aus
Frankfurt am Main
Jahr
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Waldemar Ch. Hecker

Mitberichterstatter: 1. Prof. Dr. Heinz Spiess
2. Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Elfriede Ring-Mrozik

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19. November 1967

1. Die Erinnerung	1
2. Die Erinnerung als Quelle der Erkenntnis	2
3. Die Erinnerung als Quelle der Moral	3
4. Die Erinnerung als Quelle der Kunst	4
5. Die Erinnerung als Quelle der Wissenschaft	5
6. Die Erinnerung als Quelle der Religion	6
7. Die Erinnerung als Quelle der Philosophie	7
8. Die Erinnerung als Quelle der Poesie	8
9. Die Erinnerung als Quelle der Musik	9
10. Die Erinnerung als Quelle der Malerei	10
11. Die Erinnerung als Quelle der Architektur	11
12. Die Erinnerung als Quelle der Gartenkunst	12
13. Die Erinnerung als Quelle der Landschaftsgestaltung	13
14. Die Erinnerung als Quelle der Städtebaukunst	14
15. Die Erinnerung als Quelle der Kunstgeschichte	15
16. Die Erinnerung als Quelle der Literaturgeschichte	16
17. Die Erinnerung als Quelle der Kunsttheorie	17
18. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpraxis	18
19. Die Erinnerung als Quelle der Kunstkritik	19
20. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpädagogik	20
21. Die Erinnerung als Quelle der Kunsttherapie	21
22. Die Erinnerung als Quelle der Kunstwissenschaft	22
23. Die Erinnerung als Quelle der Kunstsoziologie	23
24. Die Erinnerung als Quelle der Kunstökonomie	24
25. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpolitik	25
26. Die Erinnerung als Quelle der Kunstrechtswissenschaft	26
27. Die Erinnerung als Quelle der Kunstethik	27
28. Die Erinnerung als Quelle der Kunstästhetik	28
29. Die Erinnerung als Quelle der Kunstphilosophie	29
30. Die Erinnerung als Quelle der Kunsttheorie und -praxis	30
31. Die Erinnerung als Quelle der Kunstwissenschaft und -kritik	31
32. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpädagogik und -therapie	32
33. Die Erinnerung als Quelle der Kunstsoziologie und -ökonomie	33
34. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpolitik und -rechtswissenschaft	34
35. Die Erinnerung als Quelle der Kunstethik und -ästhetik	35
36. Die Erinnerung als Quelle der Kunstphilosophie und -theorie	36
37. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpraxis und -kritik	37
38. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpädagogik und -therapie	38
39. Die Erinnerung als Quelle der Kunstsoziologie und -ökonomie	39
40. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpolitik und -rechtswissenschaft	40
41. Die Erinnerung als Quelle der Kunstethik und -ästhetik	41
42. Die Erinnerung als Quelle der Kunstphilosophie und -theorie	42
43. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpraxis und -kritik	43
44. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpädagogik und -therapie	44
45. Die Erinnerung als Quelle der Kunstsoziologie und -ökonomie	45
46. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpolitik und -rechtswissenschaft	46
47. Die Erinnerung als Quelle der Kunstethik und -ästhetik	47
48. Die Erinnerung als Quelle der Kunstphilosophie und -theorie	48
49. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpraxis und -kritik	49
50. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpädagogik und -therapie	50
51. Die Erinnerung als Quelle der Kunstsoziologie und -ökonomie	51
52. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpolitik und -rechtswissenschaft	52
53. Die Erinnerung als Quelle der Kunstethik und -ästhetik	53
54. Die Erinnerung als Quelle der Kunstphilosophie und -theorie	54
55. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpraxis und -kritik	55
56. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpädagogik und -therapie	56
57. Die Erinnerung als Quelle der Kunstsoziologie und -ökonomie	57
58. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpolitik und -rechtswissenschaft	58
59. Die Erinnerung als Quelle der Kunstethik und -ästhetik	59
60. Die Erinnerung als Quelle der Kunstphilosophie und -theorie	60
61. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpraxis und -kritik	61
62. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpädagogik und -therapie	62
63. Die Erinnerung als Quelle der Kunstsoziologie und -ökonomie	63
64. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpolitik und -rechtswissenschaft	64
65. Die Erinnerung als Quelle der Kunstethik und -ästhetik	65
66. Die Erinnerung als Quelle der Kunstphilosophie und -theorie	66
67. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpraxis und -kritik	67
68. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpädagogik und -therapie	68
69. Die Erinnerung als Quelle der Kunstsoziologie und -ökonomie	69
70. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpolitik und -rechtswissenschaft	70
71. Die Erinnerung als Quelle der Kunstethik und -ästhetik	71
72. Die Erinnerung als Quelle der Kunstphilosophie und -theorie	72
73. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpraxis und -kritik	73
74. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpädagogik und -therapie	74
75. Die Erinnerung als Quelle der Kunstsoziologie und -ökonomie	75
76. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpolitik und -rechtswissenschaft	76
77. Die Erinnerung als Quelle der Kunstethik und -ästhetik	77
78. Die Erinnerung als Quelle der Kunstphilosophie und -theorie	78
79. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpraxis und -kritik	79
80. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpädagogik und -therapie	80
81. Die Erinnerung als Quelle der Kunstsoziologie und -ökonomie	81
82. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpolitik und -rechtswissenschaft	82
83. Die Erinnerung als Quelle der Kunstethik und -ästhetik	83
84. Die Erinnerung als Quelle der Kunstphilosophie und -theorie	84
85. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpraxis und -kritik	85
86. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpädagogik und -therapie	86
87. Die Erinnerung als Quelle der Kunstsoziologie und -ökonomie	87
88. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpolitik und -rechtswissenschaft	88
89. Die Erinnerung als Quelle der Kunstethik und -ästhetik	89
90. Die Erinnerung als Quelle der Kunstphilosophie und -theorie	90
91. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpraxis und -kritik	91
92. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpädagogik und -therapie	92
93. Die Erinnerung als Quelle der Kunstsoziologie und -ökonomie	93
94. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpolitik und -rechtswissenschaft	94
95. Die Erinnerung als Quelle der Kunstethik und -ästhetik	95
96. Die Erinnerung als Quelle der Kunstphilosophie und -theorie	96
97. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpraxis und -kritik	97
98. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpädagogik und -therapie	98
99. Die Erinnerung als Quelle der Kunstsoziologie und -ökonomie	99
100. Die Erinnerung als Quelle der Kunstpolitik und -rechtswissenschaft	100

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung und Zielsetzung</u>	1
2. <u>Theoretische Grundlagen und historischer überblick</u>	5
2.1 Anatomie und Physiologie des Dünndarmes	5
2.2 Definition des Kurzdarmes	12
2.3 Ätiologie des Kurzdarmes	15
2.4 Das Kurzdarmsyndrom	22
2.5 Die intestinale Adaptation	26
2.6 Konservative Therapiekonzepte	30
2.6.1 Orale Ernährungsregimes und medi- kamentöse Therapie	30
2.6.2 Totale parenterale Ernährung - Komplikationen und limitierende Aspekte	37
2.7 Bisherige chirurgische Therapieversuche	45
2.7.1 Vagotomie und Pyloroplastik	45
2.7.2 Therapieversuche durch Passage- verzögerung	49
2.7.2.1 Bildung eines künstlichen Ileocoecalklappenersatzes	49
2.7.2.2 Bildung rezirkulierender Schlingen	58
2.7.2.3 Iso- und anisoperistalti- sche Interposition von Colonsegmenten	61
2.7.2.4 Anisoperistaltische Inter- position von Dünndarmseg- menten	65
2.7.3 Dünndarmlängsspaltung	75

	Seite
2.7.4 Retrograde elektrische Schrittmacher	79
2.7.5 Dünndarmtransplantation	81
2.7.5.1 Transplantation von adultem Darm	81
2.7.5.2 Transplantation foetaler Darmgewebe	85
3. <u>Bisherige Versuche zur Bildung von Neomucosa</u>	87
3.1 Neomucosa auf Serosa	87
3.2 Interposition demucosierter Colonsegmente	91
3.3 Neomucosa auf Kunststoffinterponaten	92
3.4 Neomucosa auf lyophilisierter Dura	93
3.5 Neomucosa auf demucosiertem Magenschlauch	94
3.6 Neomucosa auf gestieltem Bauchmuskel-lappen (Serosa parietalis)	95
4. <u>Eigene Tierexperimente</u>	100
4.1 Material und Methode	100
4.1.1 Versuchstiere	100
4.1.2 Labor und Instrumentarium	101
4.1.3 Narkose	104
4.1.4 Operationstechniken	104
4.1.5 Studienprotokoll	111
4.2 Ergebnisse	118
4.2.1 Postoperative Verläufe	118
4.2.2 Makroskopische Befunde	123
4.2.3 Mikroskopische Befunde	124
5. <u>Diskussion</u>	139

6.	<u>Zusammenfassung</u>	150
7.	<u>Literaturverzeichnis</u>	152
8.	<u>Lebenslauf</u>	175

1. Einleitung und Zielsetzung

Eine Vielzahl angeborener oder erworbener Erkrankungen kann zu der Notwendigkeit einer weitreichenden Dünndarmresektion führen. Die Folge ist das Kurzdarmsyndrom. Maldigestion, Malabsorption, mangelnde intestinale Hormonproduktion und daraus folgende Störungen verschiedener Stoffwechselgleichgewichte charakterisieren dieses Krankheitsbild. Es betrifft jede Altersgruppe, die Neugeborenenperiode steht jedoch wegen der Summation angeborener und altersspezifisch erworbener Ursachen im Vordergrund.

Das erklärt nach *Schwartz* (1984) sowie *Touloukian und Smith* (1983), daß vor allem die Fortentwicklung der Möglichkeiten adäquater Neugeborenenintensivpflege die Letalität ausgedehnter Darmresektionen vermindert und das Überleben einer größeren Anzahl kleiner Kurzdarmpatienten ermöglicht hat [263, 308]. Verbesserungen und Verfeinerungen der Operationstechniken, Weiterentwicklung der altersspezifisch differenzierten und spezialisierten Anästhesie und Fortschritte in der Erarbeitung und Anwendung subtiler postoperativer Behandlungsschemata haben die intraoperativen und frühen postoperativen Letalitätsfaktoren weitgehend eliminiert wie *Bähr und Flach* (1978) und *Thompson* (1985) ausführten [13, 306].

So richtet sich das Augenmerk zunehmend auf die Verbesserung des Langzeitüberlebens. Die parenterale Ernährung mit implantierbaren und damit infektionsgeschützten Kathetersystemen gibt Therapiemöglichkeiten an die Hand, die den Patienten unter exakter Zufuhr aller Ernährungs- und Stoffwechselfparameter die postoperative Heilungsphase und die langwierige Adaptation des Restdarmes an die veränderten Resorptionsbedingungen über-

winden und in vielen Fällen sogar die Restitution in optimalem Allgemein- und Ernährungszustand erleben lassen. Katheter-assoziierte Probleme verhindern jedoch das Überleben nicht ausreichend adaptierter Patienten. Hier limitiert sich die konservative Therapie selbst und hat schon seit vielen Jahren die chirurgische Forschung inspiriert.

Klish und Putnam (1981, [158]) und *Thompson* (1985, [306]) formulierten drei Problemkomplexe, die es zu überwinden gilt:

- 1) die kurze Passagezeit durch Verzögerung des Transit,
- 2) die geringe Schleimhautoberfläche durch Vergrößerung der Absorptionskapazität
- 3) die schlechte Enzymaktivität durch Reduktion der reflektorischen gastral Hyperacidität.

Die Dünndarmtransplantation ist das optimale, kurative Therapiekonzept, wird jedoch von *Stauffer* (1983) bis zum heutigen Tag trotz zunehmend erforschter immunologischer Problematik als ultima ratio oder sogar als experimentelle Therapie angesehen [292]. So hat sich die chirurgische Forschung an den oben aufgeführten drei Problemkomplexen orientiert und versucht, Methoden zu ihrer Überwindung zu entwickeln.

Verschiedene Techniken zur Bildung von Ileocoecalklappenäquivalenten werden seit den Versuchen von *Schiller et al.* (1967, [257]) angewandt, die intestinale Schlingenbildung zur Rezirkulation der Nahrung geht auf *Davis et al.* (1959, [58]) und *Mackby et al.* (1965, [183]) zurück. Iso- und anisoperistaltische Segmentinterpositionen (Erstautoren waren *Hutcher und Salzberg*, 1971, [140] - isoperistaltisches Colon; *Vayre et al.* experimentell und *Trinkle et al.* klinisch, 1967, [309, 311] - anisoperistaltisches Colon; *Hammer et al.* experi-

mentell, 1955, 1959, [115, 116] und *Gibson et al.* klinisch, 1963, [99] - anisoperistaltische Dünndarmsegmente) sind zur Passageverzögerung gedacht.

Frederick und Mitarbeiter (1964-1967, [90, 91, 211, 337] führten zuerst Vagotomien zur Besserung der Hyperacidität durch.

Methoden wie die Dünndarmlängsspaltung mit daraus folgender Längenverdoppelung (*Blanchi et al.*, 1980, [29]) oder die Implantation retrograder intestinaler Schrittmacher (*Gladden und Kelly* sowie *Layzell und Collin*, 1981, [102, 167]) sind erst in jüngerer Zeit in die Diskussion eingebracht worden.

Die Vergrößerung der absorbierenden Oberfläche ohne Übertragung von Fremdmaterial ist nur durch einen Zugewinn körpereigener, funktioneller neuer Schleimhaut zu erreichen. *Kobold und Thal* beschrieben 1963 nach Serosadeckung experimenteller Darmdefekte die Überwucherung dieses Bereiches mit Dünndarmschleimhaut [159]. Hiervon ausgehend ist die Proliferationstendenz von Dünndarmschleimhaut auf verschiedenen Geweben und künstlichen Interponaten bewiesen worden. Somit steht ein experimentelles Konzept zur Verfügung, das eine Vergrößerung der resorbierenden Oberfläche möglich macht. Ein mit neuer Schleimhaut bewachsener Gewebsbezirk würde einem "Transplantat" körpereigener Genese ohne immunologische Probleme entsprechen.

Die Fragestellung für die vorliegende Arbeit umfaßt folgende 3 Punkte:

1) Welchen Stand hat die Erforschung körpereigener Adaptationsmechanismen und konservativer Therapiekonzepte nach Darmresektionen größeren Ausmaßes erreicht und unter welchen Bedingungen ergibt sich im Langzeitverlauf die Notwendigkeit ergänzender chirurgischer Eingriffe?

2) Welche ergänzenden chirurgischen Methoden sind beschrieben und wie ist ihre Anwendbarkeit nach der Literatur einzuschätzen?

3) Ist das Wachstum von Neomucosa auf Peritoneum parietale als einer ausreichend großen Grundfläche im mikrochirurgischen Modell bei der Ratte möglich?

2. Theoretische Grundlagen und historischer Überblick

2.1 Anatomie und Physiologie des Dünndarmes

Ein reifes, ausgetragenes Neugeborenes mit einer Körperlänge von 50 cm, das somit auf der 25. Größenperzentile nach *Tanner und Whitehouse* (1973, [297]) liegt, hat nach Messungen von *Bryant* (1924) eine durchschnittliche Dünndarmlänge von 300 cm, das Colon ist ungefähr 52 cm lang [34]. *Reiquam et al.* (1965) betonten allerdings die hohe Varianz der Dünndarmlänge Neugeborener [238].

Touloukian und Smith (1983) führten Darmmessungen in verschiedenem Gestationsalter am ungedehnten antimesenterialen Rand nach Durchtrennung der primären und sekundären und unter Belassung der terminalen Gefäßarkaden durch [308]. Danach haben Neugeborene mit einem Gestationsalter von 19-27 Schwangerschaftswochen eine durchschnittliche Darmlänge von 142 cm, bei einer Geburt nach 27-35 Schwangerschaftswochen ist der Darm im Mittel 217 cm lang. Die Maße des ausgetragenen Kindes stimmen in der Aufstellung von *Touloukian und Smith* (1983) mit den Daten *Bryants* (1924) überein. Es zeigte sich in diesen Messungen eine Verdopplung der Darmlänge im letzten Trimenon. Die prozentuale Aufteilung auf die einzelnen Darmabschnitte und deren absolute Länge gibt Tabelle 1 wieder.

Tab. 1: Darmlänge bei frühgeborenen
Kindern

Gestations- alter (Wochen)	Gesamtlänge des Darmes (cm)	Duodenum (cm) (%)	Jejunum+Ileum (cm) (%)	Colon (cm) (%)
19-27	142±22	3,8±1 (2,7)	114,8±21 (80,8)	23,4±4 (16,5)
27-35	217±24	5,3±1,9 (2,4)	172,1±29 (79,3)	40,9±8 (18,8)
≥35	304±44	6,5±1,9 (2,1)	248,0±40 (81,6)	49,1±6 (16,2)

aus: *Touloukian und Smith* (1973, [308])

Bei Erwachsenen ist der Dünndarm im nativen Zustand etwa 350 cm lang (Weser, 1979, [324]). Die Wachstumsrate nimmt somit vom Feten zum Erwachsenen hin deutlich ab.

Der Dünndarm besteht aus den anatomisch-histologisch und funktionell unterschiedlichen Anteilen Duodenum, Jejunum und Ileum.

Das Duodenum teilt sich in die frei bewegliche Pars horizontalis superior, die durch das Ligamentum hepato-duodenale mit der Leberpforte verbunden ist, sowie in die drei retroperitonealen Anteile der Pars descendens (Mündung der Ductus choledochus und pancreaticus), Pars horizontalis inferior (Kreuzung mit der Mesenterialwurzel und den Vasa mesenterica superior) und Pars ascendens mit der Flexura duodenojejunalis, die durch das Treitz'sche Band fixiert ist (Ferner, 1977, [85];

Haubrich, 1985, [119]). Die Schleimhaut enthält zirkuläre Kerckring'sche Falten, hohe Zotten und flache Lieberkühn'sche Krypten mit basalen lysozym-bildenden Paneth'schen Körnerzellen, und ist durch die schleimbildenden Brunner'schen Drüsen (*Glandulae duodenales*) charakterisiert, die bis in die Submucosa reichen (*Leonhardt*, 1977, [171]). Im Duodenum werden einige endokrin aktive Zellen gefunden. *Shiner* (1985) beschrieb deren Lokalisation und Funktion [273]. Die APUD-Zellen (amine precursor uptake and decarboxylation) bilden das motilitätssteigernde Motilin sowie Pankreozymmin-Cholezystokinin und Sekretin, Stimulatoren der Gallensäuren-, Bikarbonat- und Pankreassekretausschüttung. Zusammen mit den ebenfalls im Duodenum synthetisierten bzw. sezernierten GIP (gastric inhibiting polypeptid) und Enterogastron sowie Somatostatin sind sie auch Sekretions- und Motilitätshemmer des Magens. "Basal gekrönte", im Kryptenfundus liegende enterochromaffine Zellen stellen Serotonin her. Neuropeptidhaltige, intramural liegende Zellen mit Kontakt zu den Nervenplexus und kleinen Blutgefäßen produzieren VIP (vasoaktives intestinales Polypeptid) mit durchblutungsfördernder Wirkung und einige Enkephaline sowie TSH zur Motilitäts- und Sekretionsregulierung. Zusätzlich ist eine Enterokinase vorhanden, die das pankreatische Trypsinogen zu Trypsin aktiviert und damit die Eiweißspaltung einleitet.

Die Resorptionsfunktionen umfassen die aktive Aufnahme von zweiwertigem Eisen, Calcium, Magnesium, einiger wasserlöslicher Vitamine und etwa 10-20% der Saccharide sowie geringer Mengen Fett (*Waldeck*, 1977, [316]).

Das Jejunum, zwei Fünftel des restlichen Dünndarmes umfassend und im linken Oberbauch liegend, schließt sich an die Flexura duodenojejunalis an und liegt intraperitoneal. Das mit Lymphknoten durchsetzte Mesenterium verjüngt sich von etwa 125 cm am Darmansatz auf etwa 7 cm

an der Radix mesenterii (Ferner, 1977, [85]; Touloukian und Smith, 1983, [308]). Kerkring'sche Falten, (schmale) Zotten und Krypten sind in diesem Abschnitt am dichtesten. Im Jejunum beginnt die Ansammlung von Lymphozyten in der Darmwand mit der Bildung von Sekundärfollikeln und vereinzelter Aggregation zu Peyer'schen Plaques, die antimesenterial zu liegen kommen (Ferner, 1977, [85]).

Der Bürstensaum, die villöse Aufzweigung der Zottenoberfläche, die nach Shmerling (1976) die Oberflächenvergrößerung von 1 cm Jejunum auf 73 cm² ausmacht [274], enthält membrangebundene Enzyme der Eiweiß- und Kohlenhydratspaltung (Peptidasen und Disaccharidasen) sowie Transportsysteme für Aminosäuren und Zuckermoleküle. Aminosäuren und Kohlenhydrate werden hier hauptsächlich resorbiert, nachdem sie durch gastrische (Pepsine) und pankreatische Enzyme (Amylase, Trypsin) intraluminal aufbereitet worden sind. Darüber hinaus werden fettlösliche Vitamine, Folsäure, Wasser, Natrium und Kalium sowie sekundär Anionen aufgenommen, und auch die Fettresorption - nach Aufspaltung der Triglyceride durch die pankreatische Lipase in Phospholipide, Monoglyceride und freie Fettsäuren - erreicht durch Vermittlung der Gallensäuren in Form von Micellen ihren Höhepunkt (Waldeck, 1977, [316]).

Ohne scharfe Grenze geht das Jejunum in das Ileum über, die letzten drei Fünftel des Dünndarms. Nach Haurich (1985) ist die Wand dünner, das Lumen kleiner, das Mesenterium fetthaltiger und enthält mehr Gefäßarkaden [119]. Das Ileum liegt im rechten Unterbauch. Die Zotten und Kerkring'schen Falten verschwinden, die Krypten werden tiefer, Paneth'sche Körnerzellen und schleimbildende Becherzellen nehmen zu und die Peyer'schen Plaques charakterisieren das histologische Bild (Leonhardt, 1977, [171]). Die Oberfläche von 1 cm Ileum ist nur 28 cm² groß (Shmerling, 1976, [274]).

Die Resorption der Kohlenhydrate ist in der Regel schon abgeschlossen, Fette werden nur noch bei entsprechend hohem Nahrungsangebot aufgenommen und einige Proteinreste gehen in den Kreislauf über. Cholesterin-, Gallensäuren-, Vitamin B 12- (bei Anwesenheit des gastrischen "intrinsic factors") sowie Wasser- und aktive Elektrolytresorption stellen die funktionelle Hauptaufgabe dar (Waldeck, 1977, [316]).

Tabelle 2 faßt die histologischen, zytologischen und funktionellen Charakteristika der einzelnen Dünndarmabschnitte zusammen.

Allen Abschnitten gemeinsam ist die anatomische Grundlage der Motilität. Längs- und Ringschicht der Tunica muscularis bewirken zum einen Pendel- und Segmentierungsbewegungen zur Durchmischung des Speisebreis, zum anderen Propulsionen von etwa 1 cm/min im oberen Dünndarm und von 7 cm/min in den aboralen Bezirken. Die polarisierten glatten Muskelfasern der Längsmuskelschicht bedingen nach Vantrappen und Janssons (1985) durch zyklische Depolarisationen zusätzlich eine intrinsische "slow wave"-Aktivität, die auch nach Denervierung bestehen bleibt und in den einzelnen Abschnitten des Dünndarms charakteristische, unterschiedliche Frequenzen aufweist [310].

Die Fasern der Lamina muscularis mucosae kontrollieren die Eigenbewegung der Zotten, der nervöse Plexus submucosus soll hier an der Regulation beteiligt sein. Zwischen Ring- und Längsmuskelschicht liegen die Nervenfasern des Plexus myentericus Auerbach. Er reguliert wie der submucöse Plexus Meissner unter parasymphatischen, sympathischen und hormonellen Einflüssen die gesamte Motilität (Vantrappen und Janssons, 1985, [310]; Waldeck, 1977, [316]). Die exakte, differenzierte Funktionsanalyse der Nervenplexus ist laut Daniel (1973) noch nicht gelungen [56].

Darmepithelien haben nach *Williamson und Chir* (1978) die höchste Umsatzrate aller Körpergewebe mit Ausnahme einiger schnell wachsender Tumoren. Die am Kryptengrund sich teilenden undifferenzierten Zellen mit hohen Enzymaktivitäten zur Nucleinsäuresynthese wandern in 24-36 Stunden unter Verlust ihrer Teilungsfähigkeit und unter Differenzierung und Reifung ihrer spezifischen Zellfunktionen (absorptive oder endokrine Funktion, Schleimbildung, Lysozymbildung) an die Zottenspitzen. Die geringere Villushöhe des Ileums führt hier zu schnellerem Abschluß der Wanderung [332]. Die Zellen werden nach 3-6 Tagen abgestoßen. Das führt beim Erwachsenen zu einem täglichen Zellumsatz von 250g Darmepithel (*Waldeck*, 1977, [316]).

Tab. 2:

Anatomie, Histologie und Biochemie des
Dünndarmes

Darmabschnitt	hist. Strukturen	Zellen	Sekrete	Funktion	Resorption
Duodenum	zirk, Falten hohe Zotten flache Krypten	Paneth-Körnerz...	Lysozym.....	Bakterizidie	Eisen(akt)
		Brunner Drüsen...	Schleim.....	Schutz	Calcium(akt)
		APUD-Zellen.....	Motilin.....	Motilität	Magnesium(pass)
			Pankreozymin)	(Gallens., Enzyme	wasserl. Vit.
			Cholezystok.,)...	(HCO ₃ ⁻	
			Sekretin)	(	-B 1(akt)
			GIP)...	(Magensekretion	-B 6(pass)
			Enterogastrol)	(und	-C (akt)
			Somatostatin)	(Motilität ↓	Niacin(p)
		enterochromaffine			Pantholen
		Zellen.....	Serotonin		10-20%
		neuropeptidhaltige			Saccharide
		Zellen.....	VIP.....	Durchblutungsregul.	Fette
			Enkephaline).....	(Regulierung von	
			TRH)	(Motil.+Sekretion	
			Enterokinase.....	Trypsinogenspaltung	
Jejunum	zirk, Falten schmale Zotten	Lymphocyten z.T. Plaques	Peptidasen.....	Peptidspaltung.....	Aminosäuren
					Peptide
			Disaccharidasen)		
			Amylasen)..	KH-Spaltung.....	KH
			Glucosidasen)		
Ileum	tiefe Krypten	Paneth-Körnerz... schleimb. Becherz... Peyer Plaques....	Lysozym.....	Bakterizidie	Restfette
			Schleim.....	Schutz	Restproteine
				immunol. Fkt.	Cholesterin
					Gallensäure
					Vit B 12, H ₂ O, Natrium, Chlor

Die mit Punkten verbundenen Begriffe stehen in direkter anatomisch funktioneller Beziehung.
Die mit Klammern - () - versehenen, untereinander stehenden Begriffe beziehen sich auf den gleichen nach- bzw. vorstehenden Begriff.

2.2 Definition des Kurzdarmes

Größere Resektionen des Dünndarmes sind durchaus mit dem Leben vereinbar. Ihre Geschichte geht zurück bis in das Jahr 1881, als *Koeberle* erfolgreich 200 cm Dünndarm bei einer jungen Patientin resezierte [161].

Dreesmann berichtete 1899 über 27 Patienten, die Resektionen von mehr als 100 cm, in zwei Fällen sogar von 300 cm überlebt hatten [74]. *Haymond* konnte 1935 bereits auf 257 Fälle zurückblicken und siedelte die Obergrenze einer Resektion bei einem Drittel an [121].

Senn beschrieb die experimentell mögliche Resektion von einem Drittel des Dünndarms ohne Einfluß auf Überleben oder Ernährung bereits 1892 [268], *Monari* (1896) entfernte im Tierversuch sieben Achtel des Dünndarmes [193] und *Evans und Brenizer* bestätigten 1907 die Praktikabilität einer 7/8-Resektion im Tierversuch unter optimalen Bedingungen [82].

Versucht man, Übereinstimmungen zur Definition des "Kurzdarmes" in der Literatur dieses Jahrhunderts zu finden, so läßt sich nur feststellen, daß der "Kurzdarm" ein Darmresiduum nicht näher festgelegter Länge ist, dessen Minimum durch die Überlebensmöglichkeit der Patienten unter den therapeutischen Möglichkeiten der jeweiligen Zeit bestimmt wird. *Bähr et al.* (1975) betonten, daß in diesem Zusammenhang unter dem Begriff Dünndarm meist nur Jejunum und Ileum, nicht jedoch das Duodenum subsummiert werden [12].

May et al. referierten 1966 fünf erwachsene Patienten, die ohne zusätzliche chirurgische Therapie mit Darmresiduen von 15-45 cm bei hoher täglicher Kalorienzufuhr überlebt hatten [187]. *Rickham* konstatierte 1967, daß ein Neugeborenes mindestens 75 cm funktionellen Dünndarm benötigt [242]. Dieses Maß wird heute noch zur

Orientierung verwandt. *Benson et al.* (1967) ergänzten, daß bei erhaltener Ileocoecalklappe auch 30 cm ausreichen [21]. *Touloukian und Smith* (1983) sahen die Grenze bei 10% Restlänge ohne und 5% mit Ileocoecalklappe [308]. Nach der neuesten Erhebung von *Dorney et al.* (1985) reduziert sich die Minimallänge auf 25 cm ohne und 11 cm mit Ileocoecalklappe [72]. Diese Daten - jeweils ab dem Treitz'schen Band gemessen - zeigen schon die außerordentliche Bedeutung der Ileocoecalklappe, die den Transit des Nahrungsbreis durch den Dünndarm nach *Gazet und Kopp* (1964) und *Reid* (1975) um den Faktor drei verzögert [95, 236] (siehe auch Abschnitt 2.4). Hier finden die Aussagen von *Kremen et al.* aus dem Jahr 1954 eine Bestätigung, die feststellten, daß eine proximale Resektion mit Erhaltung der Ileocoecalklappe besser tolerabel ist als eine distale [163], obwohl hier auch die unterschiedliche Resorptionsfähigkeit der einzelnen Abschnitte bedacht werden muß (siehe S. 22). *Shmerling* (1976) drückte die Mindestgröße des notwendigen Darmresiduums in cm^2 aus und setzte die Grenze bei 1000 cm^2 an, wobei 1 cm Jejunum einer Oberfläche von 73 cm^2 entspricht, 1 cm Ileum jedoch wegen der geringeren villösen Oberflächenaufzweigung nur 28 cm^2 [274].

Fortschritte der perioperativen Therapie und vor allem Kenntnisse der intestinalen Adaptation sowie Erfahrungen mit langzeitiger parenteraler Ernährung (siehe Abschnitt 2.5 und 2.6) lassen ein Überleben nach immer ausgedehnteren Resektionen zu. Einzelberichte bestätigen sogar die Überlebensmöglichkeit mit sehr kurzen Restdarmsegmenten von 8-13 cm (*Bell et al.*, 1973, [20]; *Holt et al.*, 1982, [136]; *Kurz und Sauer*, 1983, [164]; *Postuma et al.*, 1983, [225]).

Osborne et al. (1967) und *Barros D'Sa* (1978) gaben jedoch den Umstand zu bedenken, daß in Abhängigkeit vom individuellen Krankheitsverlauf gleich große Darmsegmente nicht die gleiche Resorptionskapazität aufweisen

[211, 17]. Weniger die effektive Länge als vielmehr Funktion und Qualität des Restdarmes sind entscheidend. Hieraus wird erneut deutlich, daß eine allgemein gültige Definition nicht möglich ist und auch die Grundkrankheit eine Rolle spielen kann.

2.3 Ätiologie des Kurzdarmes

Die verschiedensten Erkrankungen des Neugeborenen und jungen Säuglings machen eine chirurgische Intervention notwendig, die wegen des Umfanges der Resektion zum Kurzdarm führen kann. Jedoch auch in allen anderen Altersgruppen, das Erwachsenenalter eingeschlossen, können ausgedehnte Darmresektionen einen Kurzdarm bedingen.

Die Incidenz beträgt in der BRD nach *Walter et al.* (1985) 1-2/1 Mio. Einwohner [317]. In den USA und England liegt sie bei 4-5/1 Mio. Einwohner, und wie *Deltz und Thiede* (1986) glauben, existiert über diese Zahlen hinaus eine hohe "Dunkelziffer", da die bisher aussichtslos erscheinende Situation häufig Resektion und Kurzdarmtherapie verhinderte und somit die Frühmortalität erhöht hat [63].

Die Mortalität ist abhängig vom Kollektiv, seiner Altersstruktur, dem Resektionsausmaß und vor allem vom jeweiligen Stand der technischen und apparativen Behandlungsmöglichkeiten in den zum Teil älteren Berichten und variiert zwischen 58% (*Rickham*, 1967, [242]) und 19% (*Cooper et al.*, 1984, [49]).

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die in sechs umfangreicheren Übersichten erwähnten Ursachen.

Unter den bereits intrauterin erworbenen Ursachen (Tab. 4) stehen Atresien des Dünndarms an erster Stelle. Die Incidenz intestinaler Atresien beträgt nach *Ravitch und Barton* (1974) 1:2710 [234]. Während singuläre Atresien der Typen 1 (membranös), 2 (strangförmig, kein Mesenterialdefekt) und 3a (kleiner Mesenterialdefekt) in der Regel unter Belassung ausreichender Darmanteile reseziert werden können, führt die Resektion der Atresien vom Typ 3b (großer Mesenterialdefekt, apple peel) sowie multipler Atresien (Typ 4) zum Verlust eines großen

Teils des hierbei meist schon pränatal verkürzten Darms. Louw et al. (1981) verwiesen auf die ätiologisch seltene Ursache einer fehlerhaften Rekanalisation des vorübergehend soliden, strangförmigen oberen Dünndarms (5.-8. SSW) wie Tandler sie schon 1930 beschrieben hatte [296], und betonten, meist sei ursächlich eine passagere vaskuläre Mangelversorgung z.B. durch Volvulus oder Invagination in der späten Fetalzeit zu postulieren [182]. Puri et al. (1985) erwähnten die Möglichkeit entzündlicher Genese [232].

Tab. 3:

Ätiologie des Kurzdarmes

	<i>Rickham</i> (1967) N=17 [242]	<i>Wilmore</i> (1972) N=50 [336]	<i>Bähr</i> (1975) N=64 [12]	<i>Cooper</i> (1984) N=16 [49]	<i>Stauffer</i> (1984) N=21 [299]	<i>Dorney</i> (1985) N=13 [72]	Gesamt N=181
<i>pränatal</i> <i>erworben</i>							
-Atresien	7(41%)	13(26%)	30(47%)	3(19%)	7(33%)	3(23%)	63(35%)
-Bauchwanddefekte	1(6%)	6(12%)	----	2(12%)	1(5%)	1(8%)	11(6%)
-Volvulus	8(47%)	4(8%)	2(3%)	1(6%)	2(9%)	6(46%)	23(13%)
-Meconum-ileus	1(6%)	1(2%)	1(2%)	----	5(24%)	----	8(4%)
<i>postnatal</i> <i>entstanden</i>							
-NEC	----	----	5(8%)	4(25%)	----	2(15%)	11(6%)
-Volvulus	----	23(46%)	15(23%)	5(32%)	4(19%)	----	47(26%)
-sonstige	----	2(6%)	11(17%)	1(6%)	2(10%)	1(8%)	18(10%)

Während ElShafie und Rickham (1970) noch die Unvereinbarkeit duodenaler und jejunaler Atresien feststellten [79], kennt man seit der Erstbeschreibung durch Guttman et al. (1973) ein familiäres Syndrom mit Atresien vom Magen bis zum Rektum [111], dessen Therapie einen extremen Kurzdarm, vor allem aber wegen der Duodenalbeteiligung große ernährungsphysiologische Probleme bedingen kann. Die schlechten Langzeitergebnisse der Patienten

mit multiplen Atresien, die nach *ElShafie und Rickham* (1970) sowie *Puri et al.* (1985) in 6-25% aller Atresien vorkommen [79, 232], haben *Sacher und Stauffer* 1980 herausgestellt [251].

Tab. 4: Intrauterin erworbene Ursachen
 ausgedehnter Darmresektionen

Dünndarmatresie

- Typ IIIb (apple peel)
- Typ IV (multiple Atresien)

Volvulus bei Malfixation/Malrotation

- Typ Ia (Nonrotation)
- Typ IIIa (Colon-Nonrotation)

Bauchwanddefekte

- Gastroschisis
- Omphalocele

Mekoniumileus

Zwerchfellhernie

Mb.Hirschsprung und andere

Innervationsstörungen (Aganglionosen, neuronale
intestinale Dysplasie)

angeborenes Fehlen der gesamten Dünndarmmuskulatur
idiopathische intestinale Pseudoobstruktion

Der intrauterine Volvulus, der meist den mittleren, von der Arteria mesenterica superior versorgten Darmanteil betrifft, ist durch eine kongenitale Malfixation oder Malrotation bedingt. Nach *Bill* (1980) ist beim Typ Ia, der Nonrotation, schon die erste Phase der Rotation um die sagittale Mesenterialachse nicht vollzogen worden. Der nur durch schmale Mesenterialstreifen des mittleren Duodenum sowie des mittleren Colon transversum

fixierte Darm kann sich um diesen Punkt drehen und den Gefäßstiel torquieren. Beim Typ IIIa hat sich das Duodenum dorsal um die oberen Mesenterialgefäße gedreht, das Colon aber nicht die ventrale Rotation vollzogen. Es kann ebenfalls zur Verdrehung kommen. Die daraus folgende Gangrän zerstört sehr große Darmanteile und es verbleiben nur die kleinen Abschnitte, die kollateral aus dem Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica inferior versorgt werden [23]. *Konvolinka* (1970) und *Iwai et al.* (1985) berichteten über einen angeborenen Kurzdarm mit nur 30 bzw. 45 cm Geburtsdarmlänge zwischen Pylorus und Ileocecalklappe in Verbindung mit Malrotation und Duodenalkompression durch ein Ladd'sches Band [162, 147].

Bauchwanddefekte stehen an dritter Stelle in der Häufigkeit pränatal erworbener Kurzdarmsyndrome. *Gilbert et al.* (1972) berichteten über 17 Fälle von Gastroschisis und Kurzdarm, hierunter ein Kind, bei dem sie vor einem nur 0,5 cm großen Bauchwanddefekt 2/3 des Dünndarms und 1/3 des Colon in gangränösem Zustand vorgefunden hatten [100]. Darüber hinaus stellten sie eine geringere Ausgangslänge des Dünndarms im Vergleich zum gesunden Neugeborenen fest. Daß hier die chirurgische Therapie zum Kurzdarm führen kann, liegt auf der Hand wie *van Hoorn et al.* (1985) unter Berücksichtigung begleitender Atresien [137] und *Boeckmann und Traylor* (1981) kasuistisch bestätigten [29].

Wilmore (1972) erwähnte in seiner Zusammenstellung von Kurzdarmpatienten zwei rupturierte Omphalocelen [336].

Nach *Hecker et al.* (1985) kommen für Gastroschisis und Omphalocele sowohl eine gemeinsame als auch eine differente Pathogenese - möglicherweise als Folge einer vasculären Schädigung - in Frage [122]. Im Vordergrund aller Theorien steht die Störung der die Bauchwand bildenden Mesodermalfalten. Bei diesen Mißbildungen können

zusätzliche Schädigungen durch den Geburtsvorgang und nach Verschuß des Bauchwanddefektes durch Lagestörungen bei geringem Abdominalvolumen entstehen.

Stauffer et al. (1984) verwiesen auf eine größere Anzahl von Kurzdarmspatienten nach Mekoniumileus [293]. Ausgedehntere Resektionen sind jedoch nur bei den komplizierten Formen mit begleitender Atresie, mit Volvulus oder mit Perforation und Mekoniumperitonitis notwendig.

Cooper et al. (1984) erwähnten einmal eine inkarzerierte Zwerchfellhernie als Ursache des Kurzdarmes [49], *Stauffer et al.* (1984) die Folgen mehrerer Laparotomien bei Morbus Hirschsprung [293].

Als Rarität gelten noch das angeborene Fehlen der gesamten Dünndarmmuskulatur, zuerst durch *Emanuel et al.* (1967) beschrieben [80] und 1985 durch *Miyagawa et al.* zum siebten Mal in der Weltliteratur erwähnt [192], weiterhin die häufig wegen fehlender klarer Diagnose im Subileus und Ileus laparotomierte und teilresezierte IIPO (idiopathische intestinale Pseudoobstruktion) (*Daum und Roth*, 1986, [57]; *Dockter*, 1984, [70]; *Imhof et al.*, 1986, [143]) und die totale oder weitgehende Hypo- und Aganglionose des Darmes (*Albo et al.*, 1974, [3] und *Bähr und Flach*, 1978, [13]).

Bei den postnatal erworbenen Kurzdarmerkrankungen (Tab. 5) steht der Volvulus als Ursache deutlich im Vordergrund. *Klish und Putnam* (1981) betonten die ursächliche Bedeutung chirurgisch oder entzündlich entstandener Adhäsionen wie z.B. Briden ebenso wie angeborene Auslöser (persistierender Ductus omphaloentericus, Ligamentum Treitz und Ladd'sche Bänder) [158]. *Alican et al.* (1971) berichteten über den Versuch einer Dünndarmtransplantation nach Resektion wegen einer Strangulation durch ein Mesenterialband [4].

Vor allem bei älteren Patienten sind Thrombosen und Embolien der oberen Mesenterialgefäße Hauptursache dra-

matischer Darmnekrosen. *Weser* (1979) hat dies kasuistisch beschrieben [324]. *Lillehei et al.* (1967) und *Okumura et al.* (1969) transplantierten erwachsene Patientinnen mit post-thrombotischen Infarkten des Darmes [175, 207], *Deterling* (1964) auch ein Kleinkind und einen Säugling nach thrombotischem Verschuß der Arteria mesenterica superior [65]. *Klish und Putnam* (1981) erwähnten Hyperkoagulabilität (z.B. bei Thrombozytose) und embolische Verschleppung entzündlicher kardialer Vegetationen als Ursache kindlicher Gefäßverschlüsse [158]. *Trinkle und Bryant* (1967) berichteten über eine ursächliche Portalvenenthrombose [309], *Bähr et al.* (1975) über ein Kind mit schwerster generalisierter Arteriosklerose [12] und *Stauffer et al.* (1984) über eine Embolie bei Transposition der großen Arterien und aortopulmonalem Fenster [293].

Tab. 5: Postpartal erworbene Ursachen ausgedehnter Darmresektionen

Volvulus

Verschuß der Arteria mesenterica superior

- Thrombose oder Embolie

nekrotisierende Enterocolitis (NEC)

Enteritis regionalis Crohn

Bestrahlungseenteritis

abdominelle Tumoren

Polyposis intestinalis (Gardner-Syndrom)

unklare postoperative Ischämie

rezidivierender Ileus

komplizierte Ascaridiasis

Dünndarm-Bypass

Zu den häufigeren, möglicherweise kombiniert vasculären und entzündlichen Ursachen gehört beim Kleinkind die nekrotisierende Enterocolitis (NEC). *Philippart und Rector* (1979) zählten insuffiziente Vaskularisation, hyperosmolare Ernährung, infektiöse Noxen (bakterielle und virale Infekte, infizierte Amnionflüssigkeit) und beeinträchtigte enterale Immunität (Lysozymmangel), Thrombosierung durch Nabelvenenkatheter oder arterioläre und venoläre Fibrinthromben, verminderten Blutfluß durch kardiale Insuffizienz vor allem bei Schocksyndromen sowie nervale, humorale und metabolische Aspekte zu den Wegbereitern [221]. Die notwendige Resektion kann - wie der von *Kurz und Sauer* (1983) kasuistisch beschriebene Spontanverlauf - eine Kurzdarmerkrankung auslösen [164].

Seltenere Ursachen bei Kindern und Erwachsenen sind darüber hinaus mehrfache Resektionen bei Enteritis regionalis Crohn (*Klish und Putnam*, 1981, [158]; *Ricour et al.*, 1985, [246]), bei Bestrahlungsentерitis und abdominalen Tumoren (*Grieco et al.*, 1983, [108]), nach Bauchtraumen (*Dorney et al.*, 1985, [72]), bei Polyposis intestinalis und seiner Sonderform, dem mit Osteomen und Weichteiltumoren einhergehenden Gardner-Syndrom (*Olivier et al.*, 1969, [209]; *Fortner et al.*, 1972, [89]; *Cohen*, 1985, [47]), sowie unklare postoperative Ischämie (*Dohrmann et al.*, 1984, [71]), komplizierte Ascaridiasis (*Ricour et al.*, 1985, [246]), und rezidivierende resektionsbedürftige Ileuszustände (*Schmidt und Dressler*, 1987, [262]). Der Dünndarm-Bypass zur Behandlung der pathologischen Fettleibigkeit soll hier nur der Vollständigkeit wegen erwähnt werden.

2.4 Das Kurzdarmsyndrom

Nach ausgedehnten Dünndarmresektionen entwickelt sich in den meisten Fällen zumindest vorübergehend ein Kurzdarmsyndrom. Nach *Singleton* (1966) und *Cywes* (1968) umfassen die charakteristischen Erscheinungen Durchfälle, Fettstühle, Gewichtsverlust, eine Hypovolämie und metabolische Acidose, eine gestörte Fett- und Proteinresorption, Vitamin-, Calcium-, Kalium- und Magnesiumdefizite sowie eine Anämie [283, 53]. Verantwortlich scheinen die massiv reduzierte Schleimhautoberfläche mit entsprechend vermindertem Enzymgehalt und die beschleunigte Darmpassage zu sein, die zusätzlich die Kontaktzeit des Speisebreis mit der Restschleimhaut reduziert.

Wegen der großen resorptiven Reservekapazität des Ileums kann eine Jejunumresektion besser verkraftet werden als eine Ileumresektion (*Bähr und Flach*, 1978, [13]; *Dowling und Booth*, 1967, [73]; *Klish und Putnam*, 1981, [158]; *Weser*, 1979, [324]). Hierauf verwiesen *Kremen et al.* bereits 1954 [163]. Das Ileum kann die absorptive Funktion des Jejunum weitgehend übernehmen, nicht dagegen die hormonalen Funktionen. Die spezifischen Ileumfunktionen (Vitamin B 12- und Gallensalzresorption) können dagegen nur sehr eingeschränkt von anderen Darmabschnitten kompensiert werden (*Bähr und Flach*, 1978, [13]; *Weser*, 1979, [324]; *Williamson und Chir*, 1978, [332]). Zusätzlich verwiesen *Hallböök und Lundh* (1963) darauf, daß die Transitbeschleunigung bei Ileumverlust wegen der höheren peristaltischen Geschwindigkeit im Jejunum ausgeprägter ist [113].

Das hohe Entwicklungspotential des Kindes verbessert nach *Rickham* (1967, [242]) die Kompensationschancen der kleinen Patienten, die nach *Siebert* (1980) vor allem größere Wachstumsreserven des Darmes haben [276]; Früh-

geborenen kommt außerdem die nicht ausgeschöpfte Wachstumspotenz der Spätschwangerschaft zugute (siehe auch Abschnitt 2.1, *Touloukian und Smith*, 1983, [308]).

Die quantitative Reduzierung der Bürstensaumenzyme beeinträchtigt vor allem die Kohlenhydratdigestion. Ungespaltene Laktose gelangt in das Colon, wird durch bakterielle Fermente zu Laktat umgewandelt und führt zu osmotischer Diarrhoe (*Gerok und Groß*, 1978, [97]; *Weser*, 1979, [324]).

Für die pankreatische Enzymproduktion scheint sich im Tierversuch nach *Green et al.* (1973) eine Rückkopplung zu ergeben, die - ausgehend von dem bei Malabsorption hohen intraluminalen Proteingehalt, der als Überangebot "interpretiert" wird - eine überschießende Bildung und Ausschüttung von Enzymen verhindert, damit aber in dieser Situation die Eiweißverdauung weiter behindert [106]. Auch hier fehlt zusätzlich die intestinale hormonale Stimulation durch Sekretin und Pankreozymin (*Weser*, 1979, [324]). *Liebow und Rothman* (1975) und *Diamond* (1978) beschrieben darüber hinaus einen enteropankreatischen Kreislauf in Analogie zur Gallensalzrückresorption, der hier ebenfalls ausfällt [172, 67]. Die fehlende Aminosäureabsorption beeinträchtigt die hepatische Albuminsynthese und führt damit zu Ödemen (*Rothschild et al.*, 1972, [248]).

Wenn nach Ileumresektionen die Unterbrechung der enterohepatischen Zirkulation der Gallensäuren und damit die verminderte Gallensäurenrückresorption zu einem reduzierten Gallensäurenpool und zu abnehmender Gallensalzkonzentration im proximalen Darmlumen führt, können Nahrungsfette nur noch unzureichend in eine resorptionsfähige micelläre Formation gebracht werden. Zusätzlich fehlt bei reseziertem Duodenum die hormonelle Stimulation der Gallensäureausschüttung durch Sekretin und Cholezystokinin. Die Leber kann nach *Heubi et al.* (1980) nur mit einer limitierten Synthesesteigerung reagieren

und erschöpft sich dann [126]. Die Fette erreichen das Colon, werden hydroxiliert und bewirken - ebenso wie bakteriell dekonjugierte Gallensalze - eine Wasser- und Elektrolytbindung. Neben Steatorrhoe folgen Diarrhoe, Hypovolämie und metabolische Acidose (*Amdrup et al.*, 1967, [9]; *Heubi et al.*, 1980, [126]; *Klish und Putnam*, 1981, [158]; *Weser*, 1979, [324]). Fehlt die Ileocoecal-klappe, steigert die ascendierende bakterielle Kontamination diesen Prozeß (*Gazet und Kopp*, 1964, [95]; *Klish und Putnam*, 1981, [158]).

Mangelhafte Aufnahme fettlöslicher Vitamine, vor allem von Vitamin D und K führt zu den bekannten Vitaminmangelerscheinungen wie Hypocalcämie mit tetanischen Symptomen (Karpopedalespasmen, positives Chvostek-Zeichen) und Osteomalazie sowie Prothrombinmangel und Gerinnungsstörungen, Malabsorption der wasserlöslichen Vitamine B 12 und Folsäure zu megaloblastärer Anämie mit Neuropathie und spinaler Degeneration. Calcium, Magnesium und Zink gehen zusätzlich durch Seifenbildung mit unabsorbierten Fettsäuren verloren. Die mangelhafte Eisenresorption führt zur Mangelanämie. Darüber hinaus fehlt Calcium für die Bindung der unlöslichen Harnsäure, *Earnest et al.* (1976) sahen die Folge davon in einer erhöhten Nierensteininzidenz durch Harnsäurerückresorption im Colon [76]. Zusätzlich ist eine unklare Erhöhung der Gallensteininzidenz von *Ricour et al.* (1985) und *Weser* (1979) beschrieben [246, 324].

Innerhalb von 24 Stunden kommt es zu 3-20 facher Hypergastrinämie in Korrelation zum Ausmaß der Resektion, in der Folge dann zu weiter verminderter Nahrungsresorption durch niedrigen Dünndarm-pH und dadurch bedingte Enzyminaktivität, Gallensalzpräzipitation, Diarrhoe durch entsprechend erhöhtes Flüssigkeitsvolumen, peptischen Ulcerationen im Magen und Duodenum und möglicherweise zu peptischen Nahtdehiszenzen (*Klish und Putnam*, 1981, [158]; *Straus et al.*, 1974, [295]; *Weser*,

1979, [324]; Williams et al., 1985, [331]). Williams et al. (1985) stellten die Frage, ob die offensichtliche Hypergastrinämie auch immer zu Hyperacidität führt [331], Ricour et al. (1985) beobachteten dagegen Hyperacidität bei normalen Gastrinspiegeln [246]. Fehlende hormonelle Aktivität des Dünndarms, vor allem mangelnde Sekretion von Sekretin, Cholezystokinin und GIP, die zu Regulationsstörungen der gastralen Gastrinproduktion führen, und die reduzierte Darmsurface, die Gastrin in unzureichendem Maße metabolisiert, scheinen nach Straus et al. (1974) hier eine besondere Rolle zu spielen [295].

Schwartz und Maeda (1985) beschrieben das Vollbild des Kurzdarmsyndroms als das Stadium 1 des klinischen Verlaufs nach massiver Dünndarmresektion [265]. Im Stadium 2 vollzieht sich die intestinale Adaptation, bevor im Stadium 3 - oft erst nach Jahren - in einigen Fällen wieder volle perorale Ernährung möglich ist (Tabelle 6).

Tab. 6: Stadien des Kurzdarmsyndroms

Stadium 1	Diarrhoe Malabsorption Hypergastrinämie Hyperacidität Steatorrhoe	keine orale Ernährung
Stadium 2	intestinale Adaptation (Dauer Monate - >1 Jahr)	geringe orale Ernährung
Stadium 3	Restitution	volle orale Ernährung

2.5 Die intestinale Adaptation

Williamson und Chir (1978) haben zur Frage der Adaptation die umfangreichste Übersicht publiziert [332], nachdem *Flint* bereits 1912 die histologischen Grundzüge bei Hunden beschrieben [88] und - 1966 durch *Singleton* bestätigt [283] - eine Zunahme der resorptiven Oberfläche um 400% beobachtet hatte, ohne funktionelle Veränderungen zu überprüfen. *Rickham* glaubte jedoch noch 1967 nicht an entsprechende Vorgänge beim Menschen, obwohl er eine adaptative Resorptionsverbesserung im Laufe der Zeit feststellte [242].

An strukturellen Veränderungen erwähnten *Williamson und Chir* - wie *Bähr und Flach* (1978) gleichzeitig bei Minischweinen beobachteten [13] - vor allem die Hyperplasie der Villi. Sie sind verlängert, enthalten aber pro Maßeinheit die gleiche Zellzahl. Eine Schleimhauthypertrophie durch Vergrößerung der vorhandenen Elemente findet also nicht statt. Die Krypten sind vertieft. *Forus* (1965) stellte ab einem Resektionsumfang von 75% sogar eine Zunahme der Zellzahl pro Längeneinheit fest, also kleinere Zellen als Folge einer erhöhten Proliferationsrate [223]. *Wilmore et al.* (1971) beschrieben eine Zunahme von Durchmesser und Wanddicke des Ileums nach Jejunumresektion [335]. Ähnliches in geringerer Ausprägung fand *Nygaard* (1967) im Jejunum nach Ileumresektion [205]. Das Ausmaß dieser Veränderungen unterliegt einer individuellen Variation (*Editorial*, 1975, [77]; *Singleton et al.*, 1964, [282]) und kann nach *Höllwarth et al.* (1987) durch Prostaglandin-Präparate verstärkt werden [132].

Williamson und Chir (1978) sahen 7-12 Tage nach der Resektion, *Dowling und Booth* (1967, [73]) nach vier Wo-

chen den Höhepunkt der morphologischen Adaptation, die nach 48 Stunden beginnt. Über Monate kommt es noch zu einer Verlängerung des Restdarmes. Das Ausmaß der Hyperplasie korreliert mit dem Ausmaß der Resektion, ist nach proximaler Resektion stärker als nach distaler und ist distal der Resektionsstelle am höchsten. Nach einer Jejunumresektion ist die Absorption von Wasser, Elektrolyten, Mono- und Disacchariden, Calcium und Aminosäuren im Ileum proportional zur Zellhyperplasie erhöht. Die Einzelzelle zeigt keine funktionelle Aktivitätssteigerung (Schwartz, 1984, [263]; Williamson und Chir, 1978, [332]).

Vitamin B 12 und Gallensäuren können nach Ileumresektion nur durch erhöhte Diffusion durch die Jejunummucosa aufgenommen werden. Nach Perry et al. (1974) und MacKinnon et al. (1975) ist eine aktive Resorption entsprechend der Ileumfunktion nicht möglich [218, 184].

Galjaard et al. (1972) beschrieben die Zellerneuerung im Dünndarm [92], die nach Schwartz (1984) in ihrer Geschwindigkeit nur von schnell wachsenden Tumoren betroffen wird [263]. Sie geht von den unreifen, teilungsaktiven Zellen der Kryptenbasis aus und wird durch die Zahl der daraus entstehenden qualifizierten Zellen an der Villusspitze über einen feed-back-Mechanismus intrinsisch reguliert [92]. Resektionen steigern die Proliferationsrate (Schwartz, 1984, [263]; Williamson und Chir, 1978, [332]).

Dowling und Booth (1967) und Altman (1971) propagierten einen Stimulus zur Hyperplasie nach einer Resektion durch den relativ höheren Nahrungsgehalt des Chymus im Restdarm [73, 6]; dies könnte die stärkere Hyperplasie im Ileum erklären, in das sonst niedrigere Nahrungskonzentrationen gelangen. Klish und Putnam (1981) meinten, die niedrigere Ausgangshöhe der Ileum-Villi begründe ihre höhere Proliferationspotenz [158]. Feldman et al. (1976) verwiesen auf das Fehlen adaptativer Reak-

tionen nach Resektion und ausschließlich parenteraler Ernährung bei Hunden und damit auf die Bedeutung frühzeitiger enteraler Nahrungspassage [84]. *Bähr und Flach* (1978) sowie *Schwartz und Maeda* (1985) bestätigten dies mit dem Hinweis, daß die völlige parenterale Ernährung nicht nur die Proliferaion bremst, sondern sogar zur Atrophie der Dünndarmmucosa führen kann [13, 265]. *Weser* (1985) betonte, daß die Wahl des enteral applizierten Nährstoffes beliebig [326] und eine Resorption dieser Nahrungsmengen zur Auslösung der trophischen Reaktion nicht nötig sei [325]. Die stimulierende Wirkung auf die Ausschüttung gastrointestinaler Hormone und auf die Sekrete der Verdauungsdrüsen, denen ebenfalls direkte oder indirekte fördernde Wirkung im Rahmen der Adaptation zugeschrieben wird, ist zu beachten (*Klish und Putnam*, 1981, [158]; *Weser*, 1985, [325]). Nach *Shermata* (1984) fördert die fokale Nahrungsmittelapplikation auch die kapilläre Durchblutung und Kapillarproliferation und damit eine wichtige morphologische Voraussetzung der Absorptionssteigerung [272]. *Clarke* (1976, 1977) zeigte an ausgeschalteten Darmsegmenten eine Proliferation sogar bei Applikation nahrungsfremder Substanzen [44, 45].

Zusätzlich ist nach *Williamson und Chir* (1978) ein umfangreicher hormonaler (Gastrin, Glucagon, Glucocorticoide, Mineralocorticoide, Testosteron, Thyroxin, Prolaktin), mechanischer und neurovaskulärer Einfluß zu vermuten [332]. Schon *Loran und Crocker* (1963) postulierten die Existenz eines "intestinalen epithelialen Wachstumshormons" [180]. *LaPlace* (1980) schloß nach Resektionen und parabiotischen cross-over-Versuchen bei Schweinen (gekreuzte aorto-cavale Shunts zwischen reseziertem und nicht reseziertem Tier) aus der intestinalen Hyperplasie des "Empfänger"-Tieres auf eine humorale Komponente [166].

Der negative Einfluß einer Vagotomie auf die adaptive Hyperplasie führt nach *LaPlace* (1980) zu der Annah-

me, der Vagus stelle den afferenten Schenkel eines Proliferations-feed-back-Mechanismus zur Hypothalamus-Hypophysen-Achse dar, die sich in dem Befund einer Hyperplasie des vorderen Hypophysenlappens nach Jejunektomie bei Parhon et al. (1978) bestätigt finden könnte [214]. Der efferente Schenkel wäre dann im oben beschriebenen Sinne humoral.

Weser (1979) folgerte aus diesen Fakten, daß das Zusammenspiel des Nahrungsbreis mit den gastrointestinalen Sekreten und Hormonen bei der intestinalen Adaptation die Notwendigkeit einer entsprechenden oralen oder intestinalen Applikation von Nahrungsmitteln auch in der frühen postoperativen Phase der vornehmlich parenteralen Ernährung deutlich macht (siehe Abschnitt 2.6, [324]).

Zusammengefaßt bestimmen folgende wichtigen Gesichtspunkte die Prognose beim Kurzdarmsyndrom:

- 1) die Grundkrankheit und Ursache des Kurzdarmes
- 2) das Ausmaß der Resektion
- 3) der Erhalt der Ileocecalklappe
- 4) die Lokalisation der Resektion
- 5) der optimale Verlauf der chirurgischen Therapie
- 6) das Alter des Patienten und damit seine Adaptationsfähigkeit, abzuwägen mit
- 7) der termingerechten Geburt und ausreichendem Geburtsgewicht
- 8) die durch Begleitkrankheiten ungestörte Adaptation des Restdarmes unter enteraler Nahrungszufuhr und optimaler Leber- und Pankreasfunktion.

2.6 Konservative Therapiekonzepte

2.6.1 Orale Ernährungs- regimes und medi- kamentöse Therapie

In der Behandlung des Kurzdarmsyndroms stehen konservative Therapiekonzepte im Vordergrund. Die totale parenterale Ernährung - postoperativ, zur Überbrückung bis zur erfolgten Adaptation oder als Langzeittherapie - soll im nächsten Abschnitt ausführlich behandelt werden, da mit ihr auch alle einschränkenden Aspekte der konservativen Therapie verbunden sind.

Wegen der positiven direkten und indirekten (humoralen) Einflüsse auf die Adaptation des Restdarmes ist neben der optimalen, bei präoperativ mangelernährten Patienten hyperkalorischen parenteralen Nahrungszufuhr schon frühzeitig mit einer peroralen oder intraluminalen Nahrungsaufnahme zu beginnen. *Weser* (1979), *Shmerling* (1976) und *Byrne et al.* (1977) erwähnten einen Zeitpunkt frühestens 1-3 Wochen postoperativ [324, 274, 38].

Grundlage der oralen Nahrungsaufnahme sind zunächst Kohlenhydrate und Proteine.

Newcomer (1973) führte aus, daß im Disaccharidasenspektrum des Dünndarms auf ein Unit Lactase zwei Units Sucrase, eine der Saccharase ähnliche β -Fructofuranosidase, und 6-8 Units Maltase kommen [198]. Hieraus wird deutlich, daß einem durch Maltase zu spaltenden Kohlenhydrat der Vorzug zu geben ist, da bei umfangreicher resektionsbedingter Verminderung des Enzymbestandes als erstes eine Laktoseintoleranz zu erwarten ist. Empfohlen werden von *Klish und Putnam* (1981) sowie *Schwartz und Naeda* (1985) niedermolekulare Kohlenhydrate mit gerader

Verkettung von Glucosemolekülen (z.B. Polycose), die durch Maltase zu spalten sind und nicht die Gefahr der luminalen Hyperosmolarität mit sich bringen wie reine Glucoselösungen [158, 265]. Shmerling (1976) verwandte hypoosmolare 1% Glucoselösung [274].

Nach vorsichtigem Beginn der enteralen Nahrungsapplikation allein mit geringer und niedrig konzentrierter Kohlenhydratlösung können Osmolarität und Menge gesteigert und Eiweiß bis zur Konzentration von 3 g/kg KG/Tag sowie Elektrolyte enteral angeboten werden [Shmerling, 1976, 274].

Proteine werden am besten toleriert, da sie - bei mangelnder Resorption - im Colon keine Diarrhoe auslösen (Klish und Putnam, 1981, [158]; Schwartz und Maeda, 1985, [265]). Wegen der schlechteren enzymatischen Proteinspaltung bei schneller Darmpassage und der durch Hyperacidität bedingten Enzyminaktivität werden synthetische Aminosäuregemische oder niedermolekulare Peptide besser vertragen. Für die Peptide spricht die geringere Osmolarität und die Absorption ohne energieverbrauchenden Carrier-Prozeß [158]. Eine Alternative stellen Caseinhydrolysate dar (Ricour et al., 1985, [246]; Weser und Urban, 1985, [326]). Wright et al. (1980) stellten fest, daß Aminosäurelösungen die Colonmotilität - gemessen an der spike-potential-Frequenz bei myoelektrisch-manometrischer Ableitung - nicht verstärken und sogar die sonst hohe Stimulation durch Fette verhindern, während Proteinlösungen diesen Effekt nicht haben [342]. Aminosäurelösungen können somit bei Diarrhoen von Vorteil sein.

Die Zufuhr von Fetten ist vor allem zur Prävention eines Mangels an essentiellen Fettsäuren notwendig. Sie werden wegen des Gallensäuredefizits bei Ileumresektion und fehlender Stimulierung der Pankreasenzymausschüttung meist schlecht toleriert (Klish und Putnam, 1981, [158]) und sollen - wie Zurier et al. schon 1966 betonten [347]

- ausschließlich als mittelkettige Triglyzeride (MCT - vor allem C₈- und C₁₀-Ketten) zugeführt werden, da diese teilweise wasserlöslich sind und keine Gallensäuren zur Resorption benötigen (Isselbacher, 1967, [145]; Klish und Putnam, 1981, [158]; Schwartz und Maeda, 1985, [265]). Zudem ist die Metabolisierung der langkettigen Fettsäuren bei Neugeborenen zusätzlich durch passageren Carnitinmangel gestört (Novak et al., 1981, [204]). Da jedoch die langkettigen Fettsäuren eine entscheidende Geschmackskomponente darstellen, müssen MCT-haltige Lösungen in der Regel über eine nasogastrische Sonde oder über eine Gastrostomie appliziert werden (Weser, 1979, [324]).

Der Nahrungsaufbau mit der sukzessiven Zufuhr der einzelnen Nahrungsbestandteile entspricht dem von Schaub et al. (1977) beschriebenen "Baustein"-Prinzip [256].

Beim Neugeborenen empfahl Shermata (1984), sich zunächst an der Kalorienbelastung der Amnionflüssigkeit (0,046 Kcal/ml) zu orientieren und in minimalen Schritten den Nahrungsgehalt zu steigern. Er erreichte in 12 Schritten nur eine Konzentration von 0,86 Kcal/ml [272].

Nach geraumer Zeit kann langsam und vorsichtig auf eine - zunächst verdünnte - Elementardiät übergegangen werden, die von einer Formuladiät abgelöst wird. Die meist hyperkalorischen Nahrungsmittelzusammenstellungen mit 400-500 mosm/l werden zunächst über die Sonde oder eine Gastrostomie als 24 Stunden-Gabe appliziert, um den Darm pro Zeiteinheit mit möglichst geringen Nahrungsmengen zu belasten (Ricour et al., 1985, [246]; Weser, 1979, [324]). Mit langsamer Reduzierung der täglichen Infusionsdauer kann man sich vorsichtig einer Bolusgabe zuwenden, die allerdings die Gefahr postprandialer Hyper- und Intervallhypoglykämien in sich birgt. Zur Verhinderung der Reflexhypoglykämie empfehlen Broviac und Scribner (1974), die Kohlenhydratzufuhr nicht abrupt,

sondern über eine kurze Ausschleichphase zu beenden [33].

Tabelle 7 zeigt Unterschiede und Zusammensetzung dieser Nahrungskompositionen.

Kurz und Sauer (1983) werteten zunehmende Passagezeit und reduzierte Stuhlfrequenz als Zeichen progredienter Darmlänge und Absorptionsfähigkeit [164]. Bessere Resultate im H₂-Atemtest als Indiz für adaptierte Disaccharidasenspiegel (Shermata et al., 1981, [271]) zeigen den Zeitpunkt möglicher Umstellung auf normale Ernährung an. Dieser Zeitpunkt kann erst nach Monaten oder Jahren erreicht sein. Cooper et al. (1984) beobachteten durchschnittlich 13,8 Monate [49].

Auch nach erfolgter Umstellung auf normale orale Ernährung muß den Besonderheiten des sich weiterhin adaptierenden und noch rekonvaleszenten Darmes Rechnung getragen werden. Laktose und somit Milchprodukte und langkettige Fettsäuren sind unverträglich, Ricour et al. (1985) empfahlen, Oxalat-haltige Nahrungsmittel wegen der Nierensteingefahr zu meiden [246] (Tab. 8).

Kurz und Sauer (1981) gaben Neugeborenen und Kleinkindern kohlenhydratreiche Nahrung (Proteine : Fette : Kohlenhydrate = 1:2:5) entsprechend 110 Kcal/kg KG/Tag. Stuhlfettanalyse, Glucosebelastung, Laktosetoleranztest, Schilling-Test und Rest-N-Ausscheidung zeigten die endgültige Besserung der Resorptionsleistung an [164].

Woolf et al. (1983) stellten einer fettarmen Ernährung (Fette : Proteine : Kohlenhydrate = 1:1:3) unter gleichen Begleitumständen (keine Laktose, fixierte Flüssigkeitsmengen und Trinkzeiten, identische Faserzufuhr) eine fettreiche Diät (Fette : Proteine : Kohlenhydrate = 3:1:1) gegenüber und fanden adäquate Ergebnisse bezüglich intestinaler Transitzeit, klinischer und laborchemischer Befunde, Urin- und Stuhlanalysen sowie Kalorienabsorption [341]. Einen ähnlichen Befund hatte bereits

Tab. 7: Zusammenstellung von Elementarnahrungen

Nahrungsbestandteile (g/100g)	Elementardiät	Formuladiät
<i>Kohlenhydrate</i>	66,6	75,3
- Dextrin-Maltose	66,6	--
- Oligosaccharide	--	57,6
- Saccharose	--	13,4
- Sonstige	--	4,3
<i>Fette</i>	14,5	3,7
- Maisöl	7,3	--
- - (Linolensäure)	(3,6)	--
- Sonnenblumenöl	--	3,7
- - (essent. Fettsäuren)	--	(2,2)
<i>Proteine</i>	13,1	13,7
- synth. Aminosäuren	13,1	--
- Oligo-Polypeptide	--	13,7
<i>div. Vitamine</i>	+	+
<i>Mineralien</i>		
- Na ⁺ , K ⁺ , Ca ⁺⁺ , Mg ⁺⁺ , Cl ⁻		
Fe ⁺⁺⁺ , Zn ⁺⁺ , Mn ⁺⁺ , Cu ⁺ , PO ₄ ⁻	+	+
- SO ₄ ⁻⁻ , Al ⁺⁺⁺ , Mo ⁶⁺ , Co ⁺⁺ , J ⁻	+	-
<i>Kalorien</i>	445 Kcal	390 Kcal
<i>Konzentration</i>	bis 22 g%	bis 28 g%
	(100Kcal/100ml)	(100Kcal/100ml)
<i>Osmolarität</i>	~500 mosm/l	~400 mosm/l

aus: Kurz und Sauer (1983) [164]

Tab. 8: Oxalat-haltige Nahrungsmittel

Gemüse	Rüben, Artischocken, grüne Zwiebeln, Petersilie, Spinat, Endivie, Mangold, Süßkartoffeln, Jamswurzel, Pfeffer, Karotten, Sellerie, Rhababer, Wachsbohnen
Früchte	Pflaumen, Orangen, verschiedene Beeren, Feigen
Sonstiges	Tee, Kakao, Schokolade, Colagetränke

aus: *Weser und Urban* (1985) [326]

Simko (1980) publiziert, der seine Ergebnisse mit sogar geringerer Diarrhoe bei fettreicher Ernährung mit der geringeren osmolaren Belastung gegenüber der kohlenhydratreichen Ernährung erklärte [278]. *Jeejeebhoy* (1983) bestätigte diese Ergebnisse [149].

Während dieser Phasen soll ein parenteraler Zugang aufrecht erhalten werden. Calcium und Magnesium gehen noch als Fettsäuresoifen verloren, Calcium fehlt dann zusätzlich als Lösungsvermittler der Oxalate. Ist das Duodenum von der Resektion betroffen, muß regelmäßig Eisen zugeführt werden. *Bell et al.* (1973) zeigten, daß Diarrhoen immer wieder intermittierend einen Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich notwendig machen können [20]. Oft muß vorübergehend ein Schritt im Nahrungsaufbau zurück gemacht werden.

Wichtig ist die Zufuhr trotz abgeschlossener Adaptation nicht ausreichend absorbierter Vitamine. Dies betrifft vor allem nach Ileumresektion Vitamin B 12, für dessen adäquate Resorption *Rickham et al.* (1977) mindestens 15 cm Ileum forderten [243]. Sekundär fehlen durch Gallensäurenmangel die fettlöslichen Vitamine A (Nachblindheit), D (Calciummangel und reduzierte Wachstumsra-

ten), E und K (Hypoprothrombinämie). Oral zu applizierende Multivitaminpräparate stehen zur Verfügung. Vitamin B 12 und Folsäure werden parenteral zugeführt (Kurz und Sauer, 1983, [164]).

Verschiedene Pharmaka können zur medikamentösen Unterstützung der Adaptation herangezogen werden. Bei resezziertem Ileum und choleretischer Diarrhoe ist die Gabe von Komplexbildnern (Cholestyramin) angebracht (1-2 g/Mahlzeit, Bell et al., 1973, [20]; Ricour et al., 1985, [246]), die auch zum Teil Oxalate binden sollen (Ammon und Phillips, 1973, [10]; Weser und Urban, 1985, [326]). Codeinsulfat (60 mg/Tag, Weser, 1979, [324]) und Loperamid (0,5 mg/kg KG/Tag, Kurz und Sauer, 1983, [164]; Meier, 1986, [190]; Nixon, 1978, [200]), Diphenoxylat und Anticholinergika oder andere Parasympatholytika wie der quartäre Cholinester Propanthelin sind probate Mittel der Diarrhoebehandlung. Der Versuch, durch Antibiotikagabe die ascendierende Keimbesiedlung des Dünndarmes nach Ileocoecalklappenresektion zu bekämpfen, hat kaum zu einem Rückgang der Diarrhoefrequenz geführt.

Wegen der hohen Magensäureproduktion sind H_2 -Rezeptorenblocker (Cimetidin, Ranitidin) - ebenso wie Antacida - sinnvoll (Cortot et al., 1979, [50]; Ricour et al., 1985, [246]). Fehlende Stimulierung, Inaktivierung und Verdünnung eigener Pankreasenzyme erfordern die Gabe von Pankreaslipase (Klish und Putnam, 1981, [158]; Weser, 1979, [324]).

Alle Patienten, deren Restdarm nach Adaptation zur oralen Ernährung ausreicht, haben eine gute Prognose. Wilmore (1972) und Cooper et al. (1984) berichteten, daß die meisten Kinder nach einem vorübergehenden Wachstums- und Entwicklungsdefizit eine Phase akzellerierter Entwicklung durchlaufen und bezüglich Gewicht, Größe, Kopfumfang, Knochenalter, motorischer Funktionen und Intelligenzquotient Normwerte erreichen können [336, 49].

2.6.2 Totale parente- rale Ernährung Komplikationen und limitierende Aspekte

Für die nur in geringem Umfang darmresezierten Patienten mit ausreichend großem Restdarm und günstiger Aufteilung auf Jejunum und Ileum stellt die totale parenterale Ernährung eine vorübergehende Episode in der postoperativen Intensivbehandlungsphase dar. Ein anderer Teil bedarf über längere Zeit, manchmal über Jahre hin der parenteralen Ernährung, bis die Adaptation des Restdarmes volle orale Ernährung zuläßt. *Ricour et al.* (1985) sahen die untere Grenze hierzu bei 30 cm Dünndarm aboral des Ligamentum Treitz [246]. Für den Teil der subtotal und total resezierten Patienten stellt die totale parenterale Ernährung zur Zeit die einzige Überlebensebene dar. *Klish und Putnam* (1981) betonten, daß kein Patient mit Kurzdarmsyndrom - unabhängig von der Grundkrankheit, der Restdarmlänge und weiteren Umständen - einen "Ernährungstod" sterben muß [158].

"Basisstoffe" der parenteralen Ernährung sind Glucose, Aminosäuren, Fettemulsionen, Vitamine, Elektrolyte, Mineralien und Spurenelemente [87]. *Sheldon* (1979, [269]), *Fleming und McGill* (1985, [87]) und *Zlotkin et al.* (1985, [346]) gaben Empfehlungen zum Infusionsregime bei totaler parenteraler Ernährung (Tab. 9).

Das Ausmaß der direkten Glucoseoxidation ist limitiert. Deshalb sollte die Glucosezufuhr nach *Greenberg und Jeejeebhoy* (1979) 3 mg/kg KG/min (Erwachsene) bzw. 7 mg/kg KG/min (Kinder) nicht überschreiten, da sonst ein energieverbrauchender Prozeß zur weiteren Oxidation über die Umwandlung in Fett notwendig wird [107]. Die Möglichkeit postoperativer passagerer Glucoseintoleranz muß

bedacht werden, um keine Hyperglykämien auszulösen (Fleming und McGill, 1985, [87]).

Tab. 9: Zusammensetzung von Infusionslösungen zur totalen parenteralen Ernährung

Konzentration/l	Fleming/McGill		Sheldon	Zlotkin et al.
	1985 [87]	Erwachsene	1979 [269]	1985 [346]
	2-3 l/Tag	2-3 l/Tag	Erwachsene	Kinder
			2-3 l/Tag	entspr. Alter
Glucose (g)	227		250	100-200
Aminosre. 8,5% (g)	42,5		(5,5-7 N)	30
Kcal	1032		1000	495-870
Natrium (mval)	36,5		60-70	30
Kalium (mval)	30		40	30
Calcium (mval)	4,8		4,5	4,5
Phosphor (mval)	30		20	9
Magnesium (mval)	5		12	4
Mangan (mg)	0,12-0,8		1	5 (μmol)
Kupfer (mg)	0,5 -1,5		50	6,25 (μmol)
Zink (mg)	2,5 -4		5	46 (μmol)
Chrom (μg)	10 -15		10	0,05 (μmol)
Selen (μg)	50 -100			0,38 (μmol)
Fluor			100	
Jod			10	0,47 (μmol)
Eisen				18 (μmol)
Vit. A (IU)	3300		5000	2300
Vit. B 1 (Thiamin) (mg)	3		25	1,2
Vit. B 2 (Ribofl.) (mg)	3,6		10	1,4
Vit. B 6 (Pyridox.) (mg)	5		7,5	1
Vit. B 12 (μg)	5		10	1
Vit. C (mg)	100		250	80
Vit. D (IU)	200		500	400
Vit. E (IU)	10		5	7
Folsäure (μg)	400		1000	140
Niacin (mg)	40		50	17
Panthotensäure (mg)	15		12,5	5
Biotin (μg)	60		30	20
Vit. K (mg)			10 (/2Wo)	0,2

Fettlösungen einmal täglich im Seitenschluß, Konz. < 2mg/kg KG/Tag

Obwohl Jackson (1983) argumentierte, alle 20 Aminosäuren seien bei beeinträchtigtem Metabolismus für die Proteinsynthese essentiell [148], sind in einigen Kompositionen nicht alle enthalten. Bezüglich der Aminosäure-

zufuhr ist zu bedenken, daß bereits präoperativ mangelernährte Patienten einen entsprechenden Aufholbedarf haben, sodaß eine positive Stickstoffbilanz und damit eine anabole Stoffwechsellage dringend erreicht werden muß. Außerdem forderten *Zlotkin et al.* (1981) ausreichend nicht-Protein-Kalorien, damit Aminosäureutilisation und Proteinsynthese nicht gestört werden [345]. *Smith et al.* (1982) gaben ein optimales Verhältnis von Kalorien zu Stickstoff bei 135:1 an. Dies entspricht der Gabe von 40 Kcal:0,3 g N [284].

Zlotkin et al. (1985) empfahlen Zusammenstellungen mit geringerer Methionin- und Glycinkonzentration wegen der Gefahr der Hyperammonämie bei Neugeborenen [346]. Phenylalanin sollte ebenfalls nicht zu hoch sein, zu niedriges Histidin führt zu Exanthenen, und bei gestörter Leberfunktion ist die Gefahr der hepatischen Encephalopathie der limitierende Faktor der Proteinzufuhr (*Sheldon*, 1979, [269]).

Bei der Gabe von Fettlösungen ist der Gehalt essentieller Fettsäuren zur Prävention ekzematoider Dermatitis sowie die Carnitinzufuhr zur Verhinderung einer mangelhaften Metabolisierung der langkettigen Fettsäuren wichtig (*Zlotkin et al.*, 1985, [346]). Carnitinmangel stört nach *Novak et al.* (1981) den Transfer der freien Fettsäuren durch die Mitochondrienmembran. Früh- und Neugeborene haben erniedrigte Carnitinspiegel [204].

Bei der Fettzufuhr soll ein "lipid over-load" vermieden werden. überschreitet die Zufuhr die Kapazität der Kapillarendothel-Lipoprotein-Lipase zur Metabolisierung der Triglyceride, kommt es zur Fettphagocytose oder CRP-vermittelten Agglutination und Mikroembolisierung. Die Zufuhr von "Intralipid" sollte nach *Zlotkin et al.* (1985) 2 mg/kg KG/Tag nicht überschreiten, auch um das Verhältnis FFS (freie Fettsäuren) : Albumin nicht über sechs ansteigen zu lassen, da sonst die freien Fettsäuren Bilirubin vom Albumin verdrängen [346]. Intestinale

Hämorrhagien und Thrombopenien können durch eine Unverträglichkeit von Fettlösung bedingt sein (*Ricour et al.*, 1985, [246]).

Unter den routinemäßig zugeführten Spurenelementen nehmen Zink und Kupfer einen besonderen Platz bei Frühgeborenen ein, da sich die entsprechenden Speicher nach *Widdowson et al.* (1974) erst in den letzten 10 Schwangerschaftswochen füllen [328]. Die Zufuhr muß deshalb die Dosen des ausgetragenen Kindes zur Verhinderung der *Acrodermatitis enteropathica* deutlich überschreiten (*Zlotkin et al.*, 1985, [346]). *Wolman et al.* (1976) empfahlen auch bei Erwachsenen eher hohe Zinkzufuhren (bis 15 mg/Tag) zur Verbesserung von Stickstoffretention, Insulinspiegel und Glucosehomöostase [340].

Bei der Eisensubstitution ist zu bedenken, daß überhöhte Gaben bei gleichzeitigem Vitamin-E-Defizit den oxidativen Abbau der Erythrocyten-Lipid-Membran katalysieren, da die vielfach ungesättigten Fettsäuren der Membran wegen des Vitamin-E-Defizits nicht geschützt sind. Eine parenterale Zufuhr von 2,8 $\mu\text{mol/kg KG/Tag}$ entsprechend 0,15 mg/kg KG/Tag als Eisen-Dextran ist ausreichend (*Zlotkin et al.*, 1985, [346]).

Die langfristige parenterale Ernährung über periphere Venen ist wegen rezidivierender Phlebitiden und gefährlichen Paravasaten nicht möglich. Da die Infusion über arteriovenöse Fisteln - obwohl heute noch angewandt (*Ricour et al.*, 1985, [246]) - und externe arteriovenöse Shunts mit Teflon-Silastik-Schlingen (*Scribner-Shunt*, [267]) zu vielen technischen Problemen führte (*Riella und Scribner*, 1976, [247]), hat die Entwicklung der in den rechten Vorhof einzuschwemmenden Silastik-Katheter nach *Broviac und Scribner* (1974) oder *Hickman et al.* (1979) neue Möglichkeiten eröffnet [33, 127]. Mit diesen zentral liegenden und über einen subcutanen Tunnel ausgeleiteten Kathetern, die die Pflege sehr erleichtern,

können auch Kinder in den Genuß der HTPN (home total parenteral nutrition) kommen (Byrne et al., 1977, [38]), die 1970 von Scribner et al. entwickelt wurde [267] und von Cannon et al. (1980) bei Kindern ab 30 Tagen Infusionsdauer angewandt wird [39].

Die HTPN sieht vor, Patienten nach einer Trainings- und Eingewöhnungsphase mit einem zentralen Zugang nach Hause zu entlassen und unter zunächst wöchentlichen, später langfristigeren klinischen und laborchemischen Kontrollen die Zufuhr der individuell angefertigten Infusionslösungen zuhause - v.a. nachts - durchzuführen (Byrne et al., 1977, [38]). Dahlstrom et al. (1985) haben den Ernährungszustand von zuhause partenteral ernährten Kindern untersucht und anhand verschiedener morphometrischer Parameter festgestellt, daß diese Kinder sich bezüglich Größe und Gewicht normal entwickeln [55]. Cannon et al. (1980) fanden sehr gute intellektuelle Entwicklungsergebnisse 18 Monate nach Therapiebeginn [39].

Die Entwicklung percutan zu punktierender, subcutan vollständig implantierter und auf der Pectoralisfaszie befestigter Kathetersysteme, die bis zu 2000 Punktionen erlauben und über fünf Jahre funktionstüchtig bleiben sollen (Intraport®, Port-A-Cath®), läßt weitere Erleichterungen und Verbesserungen der HTPN erhoffen [144]. Erste Ergebnisberichte über die Anwendung bei onkologischen und gastroenterologischen Patienten sind positiv (Dahl et al., 1986, [54]; Meier, 1986, [190]).

Neben den vielfältigen metabolischen Problemen, die aus einer nicht jederzeit optimalen individuellen, zeitlich und mengenmäßig exakt abgestimmten Zufuhr der einzelnen Ernährungsparameter entstehen (Tab. 10), sind Katheterkomplikationen und Leberfunktionsstörungen die limitierenden Faktoren der "total parenteral nutrition".

Tab. 10: Metabolische Komplikationen der
 totalen parenteralen Ernährung

Nahrungsbestandteil		Symptom
Glucose	↑	Hyperglykämie, Glucosurie, osmotische Diurese (Polyurie, Polydipsie)
Aminosäuren	↑	Hyperammonämie bei Leberkrankungen + Encephalopathie
Calcium	↑	Hypercalcämie, Pankreatitis, Nierensteine
Vitamin D	↑	Hypercalcämie, Osteomalacie, Knochenschmerzen
Phosphor	↓	Parästhesie, Schwäche, Krämpfe, Verwirrung, ATP ↓ (Zellfunktionsstörungen), 2,3-DPG ↓ (Hb-O ₂ -Affinität ↑)
Kupfer	↓	Neutropenie, Anämie, Knochendefekte, Coeruloplasmin ↓, Cytochrom C ↓
Zink	↓	Acrodermatitis, T-Zell-Funktion ↓, Wundheilungsstörung, Haarverlust
Chrom	↓	Glucoseintoleranz, periph. Neuropathie
Selen	↓	Myalgie, Kardiomyopathie, Gluthation-Peroxidase ↓ (Lipidperoxidation ↓)
Molybdän	↓	Aminosäureintoleranz, Tachykardie, Tachypnoe, Skotome, Irritabilität, Harnsäure ↓
essent. Fettsäuren	↓	ekzematoide Dermatitis
Vitamin A	↓	Nachtblindheit, Dunkelfeldadaptation ↓
Vitamin E	↓	Thrombocyten-Aggregation, Hämolyse
Biotin	↓	Dermatitis, Alopezie, Hypotonie
Thiamin	↓	Wernicke Encephalopathie
Riboflavin	↓	Cheilosis

modifiziert nach: *Fleming und McGill*, 1985, [87]

Bei den Katheterkomplikationen steht die Sepsis im Vordergrund. *Fleming und McGill* (1985) und *Dahl et al.* (1986) berichteten über eine Sepsisrate von 7% [87, 54]. *Sanders und Sheldon* (1976) beschrieben 4,7% septischer Katheterkomplikationen, bezogen auf die Katheterzahl acht bei 172 Patienten und 2425 Patiententagen [254], *Müller et al.* (1984) 12,8%, jedoch nur 19 bei 16836 Patiententagen [196]. Die Erreger waren meist *Staphylococcus epidermidis*, an zweiter Stelle stehen Candidasepsen, es folgen verschiedene Anaerobier (*Proteus* u.a.). *Sanders und Sheldon* (1976) fanden keine Korrelation zwischen Verweildauer des Katheters und Sepsis. Als Frühzeichen erwähnten sie Erythem an der Einstichstelle, Glucosurie durch die infektbedingte Insulinresistenz und Fieber [254]. Die Infektionen gehen von der Einstichstelle oder der Infusionslösung aus oder entstehen hämatogen.

An zweiter Stelle der Katheterkomplikationen stehen die thromboembolischen Schwierigkeiten, die nach *Müller et al.* (1984) durch den zunehmenden Verschuß der großen Venen letztlich die Möglichkeit zur TPN limitieren [196].

Lagefehler der Katheter können zu Pneumo-, Hämato-, Hydro- und Chylothorax führen; arteriovenöse Fisteln, Plexusverletzungen und Luftembolien kommen vor (*Fleming und McGill*, 1985, [87]).

Postuma und Trevenen (1979) verwiesen auf die cholestatischen Lebererkrankungen bei 1/3 der Kinder mit TPN. Es kommt zum progressiven Anstieg des direkten Bilirubins. Alkalische Phosphatase und GOT sind erhöht [224]. Lichtmikroskopisch wurden bei Leberbiopsien von *Merritt* (1986) Leberverfettung, zentrilobuläre Cholestase und portale Entzündung, später schwere portale Fibrose, Gallengansproliferation, fokale Nekrose und Zirrhose gefunden [141]. Nur nach Beendigung der parenteralen Ernährung kommt es innerhalb mehrerer Monate zur Normalisierung (*Postuma et al.*, 1983, [225]).

Unter den möglichen pathophysiologischen Mechanismen wurden von *Postuma und Trevenen* (1979) vor allem Aminosäureimbilanzen und Störungen der Gallensäurenzirkulation erwähnt [244], während *Muxley et al.* (1974) und *Cannon et al.* (1980) eine Abhängigkeit der Leberschädigung vom Ausmaß der dietätischen Kohlenhydratzufuhr annahmen [197, 39]. Nach *Cooper et al.* (1980) ist die TPN-assoziierte endgradige Lebererkrankung die einzige häufigere Todesursache bei Kurzdarmpatienten [49]. Er erwähnte das besondere Risiko der Patienten mit nekrotisierender Enterocolitis. *Merritt* (1986) zählte Frühgeburtlichkeit, Dauer der parenteralen Ernährung, Nahrungskarenz und daraus folgendes Gallensäuren-pooling sowie hohe Rückresorption toxischer sekundärer Gallensäuren aus dem Colon (vor allem Lithocholsäure) zu den hauptsächlichsten Risikofaktoren [141].

Obwohl *Dorney et al.* (1985) auf die deutlich verbesserten Überlebenschancen der Kurzdarmpatienten durch die Entwicklung der totalen parenteralen Ernährung hinwiesen [72], sind die metabolischen, hepatischen und Katheter-assoziierten Komplikationen limitierende Faktoren des Überlebens.

Stone et al. (1986) erprobten im Tierexperiment die langfristige intraperitoneale Ernährung. Kaninchen resorbierten bei intraperitonealer Applikation - auch nach 50% Dünndarmresektion - gleiche Nahrungsmengen wie nach intravenöser Gabe, die Leberveränderungen waren geringer [294]. Ob diese neuesten Erkenntnisse die parenterale Ernährung revolutionieren werden, bleibt abzuwarten.

2.7 Bisherige chirurgi- sche Therapieversuche

2.7.1 Vagotomie und Pyloroplastik

Hyperacidität durch vermehrte Säuresekretion der Magenschleimhaut ist ein bekanntes Phänomen im Rahmen des Kurzdarmsyndroms (siehe auch Abschnitt 2.4). *Frederick et al.* (1965) hatten bei Hunden an ausgeschalteten, denervierten Heidenhain-pouches des Magens die Säuresekretion bestimmt. Während die Probelaaparotomie keine Veränderung ergab, stieg die Sekretion nach Resektion von 25% Dünndarm um 49%, nach Resektion der Hälfte um 125% und nach einer 3/4-Resektion um 176%. Hier ist der Verlust an Inhibitoren (Enterogastron, Histaminase) ausschlaggebend, da die intestinalen Stimulatoren der Säuresekretion durch die Resektion zunehmend reduziert werden [91]. *Landor und Baker* (1964) sowie *Osborne et al.* (1967) bestätigten diese Ergebnisse [165, 211], und *Reul und Ellison* (1966) ergänzten sie durch die Beobachtung von Parietalzellproliferationen nach Resektionen bei Hunden [239].

So führten *Frederick und Craig* 1964 eine größere Studie über den therapeutischen Nutzen der Vagotomie bei Hyperacidität nach Dünndarmresektionen durch. Sie konnten sich auf ermutigende Vorversuche und -befunde stützen.

Cannon hatte schon 1906 verminderte Magenperistaltik, dadurch verzögerten Nährstofftransport und reduzierte intestinale Transitzeit nach Vagusdurchtrennung beschrieben [40]. *Dennis et al.* (1948) waren bei der Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa erfolgreich in der Reduktion von Stuhlfrequenz und Transitzeit durch Vagotomie [64]. *Faik et al.* (1950) beobachteten an even-

terierten, ausgeschalteten Hundedünndarmschlingen nach Vagotomie eine Reduktion peristaltischer und tonischer Wellen in Zahl und Amplitude [83]. Schließlich hatten *Frederick und Craig* selbst (1964, 1965) bei zuvor aus anderen Gründen gastrektomierten oder vagotomierten Patienten geringere Hyperacidität nach Darmresektionen beobachtet [90, 91].

Doch schon in diesen Untersuchungen sprachen einige Punkte gegen einen Erfolg der Vagotomie. *Cannon* (1906) beschrieb ein Nachlassen der zuerst beobachteten Effekte im Langzeitverlauf, mußte sogar "kraftvolle Kontraktionen" des Magens konstatieren. Auch *Holman* (1948) sah bei einem Patienten die Früheffekte durch verstärkte Motilität abgelöst [134]. Schließlich hatten *Faik et al.* (1950) einen nur gering verzögerten Ablauf des gesamten intestinalen Aktivitätszyklus beobachtet. Letztlich müssen die Studien von *Alvarez et al.* (1929) erwähnt werden. Bei Kaninchen folgte drei Wochen nach Vagotomie bei kompletter Degeneration des Plexus Auerbach eine hohe Irritabilität und erhöhte Aktivität des Darmes mit daraus folgender Diarrhoe [8].

Trotzdem konnten *Frederick und Craig* (1964) zunächst positive Befunde demonstrieren. Sie resezierten bei Hunden den Dünndarm bis auf Duodenum und 10 cm proximales Jejunum und führten sofort oder nach drei Wochen eine Vagotomie und/oder eine Pyloroplastik durch. Der Gewichtsverlust/Tag war gegenüber der resezierten, aber nicht vagotomierten Kontrollgruppe vermindert, die mittlere Überlebenszeit um den Faktor drei verlängert und der Magen-pH deutlich erhöht, die Verdauungsenzymaktivität im Dünndarm dadurch verbessert. Ein Zeitintervall zwischen Resektion und Zweiteingriff verstärkte die Ergebnisse, die Kombination von Vagotomie und Pyloroplastik übertraf die jeweils separate Anwendung der beiden Methoden [90]. In der Folge bestätigten gute klinische Resultate von *McDermott* (1964, [188]), *Winawer et al.*

(1966, [337]), *Welch* (1967, [323]) und *Leonard et al.* (1967, [170]) die Praktikabilität der Methode. Weitere Tierversuche von *Randolph und Lilly* (1968) und *Albo et al.* (1974) verzeichneten positive Effekte auf Wachstum, Überleben, Gewichtsverlust, Passagezeit und Nährstoffgehalt des Stuhles [233, 3].

Gegenargumente waren die durch die truncale Vagotomie reduzierte Pankreassekretausschüttung (*Hayama et al.*, 1963, [120]) sowie die Verminderung des intestinalen Blutflusses und damit die Reduktion des venösen Nährstoffabtransportes (*Ballinger*, 1964, [15]). Zudem beschrieb *Brooks* (1985) beschleunigende Effekte der truncalen Vagotomie auf die Magenentleerung hypertoner Kohlenhydrat- und Salzlösungen. Auch die Einführung der selektiven gastralen Vagotomie entkräftete diese Argumente nicht [32].

Die zunächst zu beobachtende Verzögerung der Magenentleerung, die therapeutisch genutzt wird, ist nach *Siewert und Nyhus* (1985, [277]) eine durch die Denervation des Antrums induzierte Motilitätsstörung, die sich spontan zurückbildet. Dies erklärt den von *Cannon, Holman u.a.* beschriebenen Verlust der frühen Vagotomieeffekte auf die Magenentleerung.

Sogar die selektiv proximale Vagotomie, die einige der Negativeffekte durch Erhalt der duodenalen, pankreatischen, hepatischen und biliären Fasern reduziert, läßt keinen positiven Effekt auf die Magenentleerung beobachten (*Brooks*, 1985, [32]). Die Motilität des Dünndarms ist durch extrinsische Innervation nur modulierend beeinflusst, die Vagotomie führt zu unbedeutenden Einflüssen (*Vantrappen und Janssens*, 1985, [310]). *LaPlace* (1980) verwies zudem auf eine Mukosahypoplasie nach abdominaler Vagotomie und auf verminderte Adaptation des residualen Darmes nach Resektion und Vagusdurchtrennung [166].

Das entscheidende Argument gegen die Anwendung der Vagotomie als Therapiemethode bei Hyperacidität und dadurch bedingter Diarrhoe nach Dünndarmresektion wurde erstmals von *Albo et al.* (1974) erwähnt, denen es "paradox erscheint",...."da die Vagotomie oft durch eine Diarrhoe kompliziert ist" [3]. *Schlicke* (1963, [261]), *Hedenstedt* (1967, [123]), *Smith* (1968, [285]), *Craft und Venables* (1968, [51]) und *Herrington et al.* (1968, [125]) behandelten Patienten mit "Postvagotomie-Diarrhoe" durch die Einschaltung antiperistaltischer Darmschlingen wie sie auch häufig beim Kurzdarmsyndrom Anwendung fanden (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4) und *Wiens und Bondar* (1970) zeigten tierexperimentell sogar eine Zunahme der Hyperacidität nach Vagotomie [329]. *Siewert und Nyhus* (1985) fanden keine physiologische Erklärung für diese "Nebenwirkung" der Vagotomie, die in 1-4% der Patienten ohne Pyloroplastik, in 4-20% nach selektiv gastrischer und sogar in 20-30% nach truncaler Vagotomie mit Pyloroplastik vorkommt [277]. Dauerndes oder episodisches Auftreten sowie die Spontanremission sind möglich.

So wird die Vagotomie heute bei der Aufzählung ergänzender chirurgischer Maßnahmen zur Behandlung des Kurzdarmsyndroms nur noch als historischer Hinweis z.B. von *Schwartz und Maeda* (1985) erwähnt [265].

2.7.2 Therapieversuche durch Passage- verzögerung

2.7.2.1 Bildung eines künstlichen Ileocoecal- klappenersatzes

Die Bedeutung der Ileocoecalklappe zur Passageverzögerung im Darmkanal ist unbestritten. *Wilmore* (1972) hat eindrucksvoll gezeigt, daß der Erhalt der Ileocoecalklappe die Überlebensrate nach Darmresektionen verbessert [336], *Wangensteen* schon 1943 darauf hingewiesen, daß Diarrhoen nach Colonresektionen unter Erhaltung der Ileocoecalklappe seltener sind [318]. *Gazet und Kopp* (1964) zeigten an vier verschiedenen Tierspezies die negativen Auswirkungen einer Ileocoecalresektion auf die postoperative Gewichtsentwicklung und beobachteten einen Anstieg ilealer Bakterienkolonien um den Faktor 100 [95].

Zwei Hauptprobleme entstehen aus dem Verlust der physiologischen Klappenfunktion:

- 1) Die intestinale Passagezeit kann sich bis auf 1/3 ihrer normalen Dauer verkürzen (*Reid*, 1975, [236]).
- 2) Es kommt zum Reflux bakteriell kontaminierten Darminhalts aus dem Colon in den Dünndarm (*Gazet und Kopp*, 1964, [95], siehe auch Abschnitt 2.4).

Bevor mit der Arbeit von *Schiller et al.* (1967) vielschichtige Studien zur Bildung von Ersatzklappen begonnen wurden, haben bereits erste Erfahrungen vorgelegen. *Kellogg* korrigierte 1918 inkompetente und bildete neue Klappen bei Patienten, deren Ileocoecalpol durch

obstruktive Colonerkrankungen dilatiert und dadurch funktionsunfähig war. Er beschrieb den physiologischen Zustand als eine geringgradige ileocolische Invagination [154] (Abb. 1h). *Glassman* (1942) verhinderte im Hunderversuch bakteriellen coloilealen Reflux durch eine 1,5 cm breite Mucosaeinfaltung nach zirkulärer Entfernung der gesamten Muskularis. Die Juxtaposition des distalen Muskelendes bei der Muskeladaptation führte zur aboral gerichteten Klappenbildung [103] (Abb. 1c).

Darüber hinaus waren bereits Erkenntnisse in anderen Organregionen gewonnen worden. *Perl* (1949) und *Basso* (1951) bildeten kontinente Jejunostomien bei Patienten bzw. bei Tieren, indem sie mittels Roux-Y-Anastomose ausgeschaltete Darmschlingen 4 cm lang nach proximal invaginierten und die Kontinenzfunktion der Stomata einer röntgenologischen Druckprüfung unterzogen [217, 18] (Abb. 1h). *Kock* bestätigte 1973 die Praktikabilität dieses Verfahrens bei endständigen Ileostomien kolektomierter Colitis ulcerosa-Patienten [160].

Peterson und Cole (1948) verhinderten bei Cholezystojejunostomien durch klappenähnliche Wandeinfaltungen die rezidivierende Reflux-Cholangitis und prüften daraufhin die Schutzfunktion dieser Methode im Tierversuch sowie in der klinischen Anwendung bei bilio-, hepatico- und pancreatico-digestiven Anastomosen - wie später auch *Basso* (1951, [18]) - mit Erfolg [220] (Abb. 1a).

Ottosen et al. (1959) hatten zum Schutz oesophago-gastrischer Anastomosen den Oesophagus wenige Zentimeter in den Magen invaginiert und hierbei als Zufallsbefund eine Refluxverhinderung festgestellt [212]. Die klinischen und experimentellen Befunde von *Kiriluk und Merendino* (1951, [155]), *Watkins et al.* (1954, [320]), *Lortat-Jacob et al.* (1960, [181]), *Fearson et al.* (1969, [216]) und später von *Buras et al.* (1986, [36]) bewiesen mit oesophagogastrischer Invagination von 4-5 cm eine ausreichende Refluxprävention und zum Teil auch den Auf-

bau einer manometrisch kontrollierten Druckzone im Bereich des Invaginates.

Schiller et al. (1967), *Grosfeld et al.* (1974) und *Stacchini et al.* (1982) bildeten in Tierversuchsstudien nach 75% bzw. 90% Dünndarmresektion Klappen durch die zirkuläre Entfernung von 1 cm der Längsmuskelschicht [257, 109, 287] (Abb. 1d). Durch das Überwiegen zirkulärer Muskelaktivität über die Funktion der durchtrennten Längsmuskulatur, folglich durch die Imbalance zwischen der längsmuskulären Öffnungs- und der ringmuskulären Verschlusskomponente entstanden kurze Abschnitte funktioneller Stenosen, die durch die Transitverzögerung geringere Gewichtsverluste, verbesserte D-Xylose-Absorption, verlängerte Transitzeit und eine höhere Überlebensrate gegenüber den Kontrollgruppen bewirkten. Histologisch war auch der Plexus myentericus entfernt, ohne daß eine spastische Kontraktion vergleichbar dem Befund bei *Megacolon congenitum* entstand. Mit einer intraluminalen Ballonmessung konnte ein Druckanstieg um 50% im "Sphincter" gegenüber dem normalen Druckniveau dokumentiert werden (*Schiller*, 1972, [258]. Mehrere solcher Klappen führten nicht zu einer weiteren Verbesserung der Ergebnisse. Der durch Überwiegen der zirkulären Muskulatur erzeugte Sphincter ließ sich durch Juxtaposition der Muskelenden in einen gerichteten Pylorus umwandeln (*Stacchini*, 1982, [287] (Abb. 1e).

Eine andere Überlegung lag der Entfernung beider Muskelschichten zugrunde. *Ackroyd et al.* (1969), *Hidalgo et al.* (1973) und *Diego et al.* (1982) entfernten bei Hunden auf 1-6 cm die gesamte seromuskuläre Schicht und adaptierten die Muskelenden [1, 128, 68] (Abb. 1b). Die Mukosa wurde dabei zweilagig eingefaltet. Diese Klappe bewirkte gegenüber der Kontrollgruppe eine Reduktion ilealer bakterieller Kolonien um den Faktor 10^4 , eine deutliche Verminderung des NH_3 -Gehaltes im Venenblut der Mesenterialgefäße, eine frühere postoperative Gewichts-

stabilisierung, verminderte Stuhlfettgehalte und verzögerten Transit. *Tobik et al.* (1975) referierten befriedigende experimentelle und klinische Ergebnisse bei der Anwendung dieser Technik zur Refluxverhütung nach Gastrooesophagostomie [307]. *Ohnishi* (1979) sah dagegen Nekrosen an den Spitzen der eingefalteten Mukosa und nur niedrige Refluxdrucke [206] und *Lopez-Perez et al.* (1981) wiesen auf Funktionsverluste bei Langzeitbeobachtung hin [179].

Richardson und Griffen (1971) stellten im Vergleich der *Schiller'schen* (nur Längsmuskelexcision) mit der *Ackroyd'schen* Methode (Längs- und Ringmuskelexcision) keinen entscheidenden Unterschied fest [241]. Dies ist dadurch zu erklären, daß die Durchtrennung der Ringmuskulatur in Faserrichtung die Funktion dieser Schicht nicht beeinträchtigt.

Ricotta et al. (1981), *Grieco et al.* (1983) und *Chardovoyne et al.* (1985) bei Hunden sowie *Careskey et al.* (1981) bei Ratten evertierten nach Durchtrennung des Darmes am proximalen Schenkel 0,75 bis 4 cm der Darmwand und invaginierten diesen Kopf in den distalen Darmabschnitt (Abb. 11). Sie fanden gute Gewichtsstabilisierung, verzögerten Transit, weniger bakterielle Kolonien im Dünndarm sowie reduzierte Mortalität, hierbei auch gute Langzeitüberlebensresultate [244, 108, 43, 41].

Singuläre Berichte liegen noch vor über die treppenförmige Schrägmyotomie mit Druckerhöhung durch eine funktionelle Stenose bei gestörter Peristaltik (*Blömer et al.*, 1972, [28]) (Abb. 11), über eine Teleskopklappe, bei der nach Dissektion ein Darmende eine kurze Strecke in das andere Teil hineingeschoben wird, nach Fixation narbig verwächst und damit eine auch bei Langzeitbeobachtung konstante manometrisch meßbare Hochdruckzone aufbaut (*Zheng*, 1977, [343]) (Abb. 1f), über ein ähnliches Verfahren unter Erhaltung der Mukosakontinuität von *Onishi* (1979) und *Satomura et al.* (1979) [206, 255]

(Abb. 1g) und über die submucöse Tunnelung des Dünndarmes vor der End-zu-Seit-Einpflanzung in das Colon in Anlehnung an Leadbetter und Politano von *Vinograd et al.* (1984, [313]) mit niedrigen isoperistaltischen und sehr hohen anisoperistaltischen Passagedrücken (Abb. 1k).

Viele Autoren zeigen in der Diskussion ihrer Ergebnisse Aspekte auf, die eine breite Anwendung im klinischen Bereich verhindern.

Ein künstlich erzeugtes Invaginat kann bei mangelnder Fixation weiter invaginieren, aber auch Auslöser eines Volvulus sein. Fast alle Methoden beinhalten die Gefahr der vaskulären Minderversorgung von Invaginat, Einfaltungen und Doppelungen. Daraus folgen Ischämie, Schrumpfung, Atrophie und Funktionseinbuße. Werden die Invaginate oder Einfaltungen kürzer gewählt, besteht die Gefahr der funktionellen Inkompetenz. Entzündliche wie narbige Veränderungen können zur Stenose führen. Letztendlich zeigen viele Studien, daß sich nur ein schmaler Pfad zwischen guter Funktion einerseits und Obstruktion und Stenose andererseits findet (*Blömer et al.*, 1972, [28]; *Careskey et al.*, 1981, [41]; *Diego et al.*, 1982, [68]; *Hidalgo et al.*, 1973, [128]; *Hubbard*, 1978, [139]; *Kock*, 1973, [160]; *Lortat-Jacob et al.*, 1961, [181]; *Pearson et al.*, 1969, [216]; *Peterson und Cole*, 1948, [220]; *Ricotta et al.*, 1981, [244]; *Satomura et al.*, 1979, [255]; *Schiller et al.*, 1967, [257]; *Thompson*, 1985, [306]; *Tobik et al.*, 1975, [307]; *Vinograd et al.*, 1984, [313]; *Waddell et al.*, 1970, [315]; *Zheng*, 1977, [343]). Zudem kann bei extrem kurzen Restsegmenten der Verlust von mehreren Zentimetern zur Herstellung einer Invagination oder Einfaltung nicht verantwortet werden, da die verbliebene resorptive Oberfläche noch stärker reduziert werden würde.

Über Anwendungen bei Patienten gibt es deshalb nur wenige neuere Berichte und keine größeren Studien. *Waddell et al.* (1970) behandelten drei Patienten durch eine

retrograde coloileale Invagination unter der Vorstellung, daß die Peristaltik zur Kompression des Invaginat-
es führt und somit zunächst die Passage stoppt. Die
passive Öffnung in Abhängigkeit vom Füllungszustand des
distalen Ileums hat jedoch die Passage gerade bei hohem
Angebot nicht verzögert [315]. *Hubbard* gelang es 1978
bei 67 übergewichtigen Patienten nach Ausschaltung eines
großen Dünndarmanteils nur mit einfacher Invagination,
die bekannte Bypass-Enteritis zu verhindern, nicht je-
doch mit der Teleskopmethode nach *Zheng* (1977) oder der
Invagination nach Mukosaausstülpung nach *Ricotta* (1981)
[139]. *Ricotta* et al. selbst (1981) konnten bei einem
Patienten auch bei vierjähriger Nachbeobachtung einen
Erfolg verzeichnen [244] und *Satomura* et al. (1979)
haben 13 Patienten erfolgreich mit der modifizierten,
Mukosa-schonenden Teleskopmethode behandelt [255].

Tab. 11 gibt abschließend einen Überblick über die
künstliche Klappenbildung, Abb. 1 illustriert die ver-
schiedensten Methoden.

Tab. 11 Künstliche Klappenbildung zur Passageverzögerung
oder Refluxprävention

Autor	Jahr	Typ der Klappe	Ort	Methode	Erfolg
Kellogg	1918	Korrektur+Invag.	Darm	klinisch	+
Glassman	1942	Myektomie	Darm	Hunde	+
Peterson	1948	Mukosa- einfaltung	Galle/Leber	Hunde/ 1 Patient	±
Perl	1949	Invagination	Jejunostoma	klinisch	+
Basso	1951	Invagination	Darm/Galle	Hunde	+
Kiriluk	1951	Invagination	Oesophagus	Hunde	+
Watkins	1954	Invagination	Oesophagus	Hunde	+
Ottosen	1959	Invagination	Oesophagus	klinisch	+
Lortat-Jacob	1961	Invagination	Oesophagus	klinisch/ Autopsiemat.	+
Schiller	1967	Teilmyektomie	Darm	Hunde	+
Pearson	1969	Invagination	Oesophagus	klinisch	+
Ackroyd	1969	Myektomie	Darm	Hunde	+
Vaddell	1970	Invagination	Darm	klinisch (3)	±
Richardson	1972	Teil-/Myektomie	Darm	Hunde	±
Blömer	1972	Myotomie	Darm	Hunde	±
Hidalgo	1973	Myektomie	Darm	Hunde	+
Kock	1973	Invagination	Ileostoma	klinisch	+
Grosfeld	1974	Teilmyektomie	Darm	Hunde	+
Tobik	1975	Myektomie	Darm	Hunde/ 2 Patienten	+
Zheng	1977	Teleskop	Darm	Hunde	+
Hubbard	1978	Invag./Teleskop/ Eversion	Darm	klinisch	+/ -/-
Satomura	1979	Invag./Teleskop	Darm	Hunde/13 P.	+
Ohnishi	1979	Invag./Myekt./ Teleskop	Darm	Hunde	±
Ricotta	1981	Eversions-Invag.	Darm	Hunde/1 P.	+
Careskey	1981	Eversions-Invag.	Darm	Ratten	+
Lopez-Perez	1981	Myektomie	Darm	Hunde	±
Diego	1982	Myektomie	Darm	Hunde	+
Stacchini	1982	Teilmyektomie	Darm	Hunde	+
Grieco	1983	Eversions-Invag.	Darm	Hunde	+
Vinograd	1984	submuc. Tunnel	Darm	Hunde	++
Chardovoyne	1985	Eversions-Invag.	Darm	Hunde	+
Buras	1986	Invagination	Oesophagus	Hunde	+

Abb. 1: Methoden des Ileocecalklappenersatzes

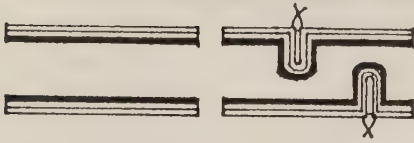


Abb. 1a Einfaltung der gesamten Darmwand durch seromuskuläre Raffnähte

Peterson, 1948, [220]



Abb. 1b Exzision von Längs- und Ringmuskelschicht, Mucosaeinstülpung

Ackroyd, 1969, [1]

Richardson, 1972, [241]

Hidalgo, 1973, [128]

Tobik, 1975, [307]

Ohnishi, 1979, [206]

Diego, 1982, [68]

Lopez-Perez, 1981, [177]

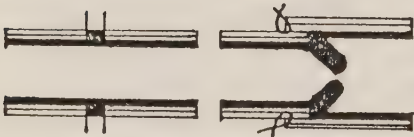


Abb. 1c Exzision beider Muskelschichten, Adaptation in Juxtaposition

Glassman, 1942, [103]

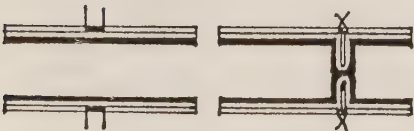


Abb. 1d Exzision nur der Längsmuskulatur, Mucosa- und Ringmuskelseinstülpung

Schiller, 1967, [274]

Richardson, 1972, [241]

Grosfeld, 1974, [109]

Stacchini, 1982, [287]

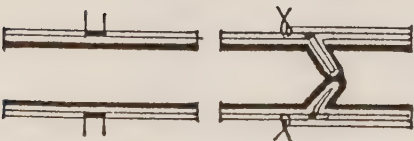


Abb. 1e Exzision nur der Längsmuskulatur, Adaptation in Juxtaposition

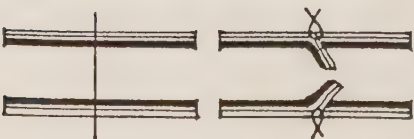


Abb. 1f Durchtrennung der Schlinge, Rekonstruktion als Teleskop

Peterson, 1948, [220]

Zheng, 1977, [343]

Hubbard, 1978, [139]

Satonura, 1979, [255]



Abb. 1g Teleskopmethode unter
Schonung der Schleimhaut

Satomura, 1979, [255]
Ohnishi, 1979, [206]

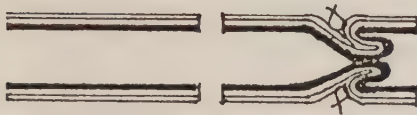


Abb. 1h Invagination

Kellogg, 1918, [154] Perl, 1949, [217]
Basso, 1951, [18] Kiriluk, 1951, [155]
Watkins, 1954, [320] Ottosen, 1959, [212]
Pearson, 1969, [216] Lortat-J, 1961, [181]
Waddell, 1970, [315] Kock, 1973, [160]
Hubbard, 1978, [139] Satomura, 1979, [255]
Ohnishi, 1979, [206] Buras, 1986, [36]

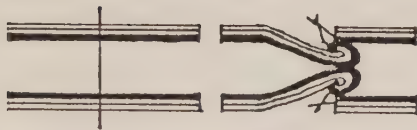


Abb. 1i Durchtrennung, Ausstülpung eines
kurzen Stückes und Invagination

Hubbard, 1978, [139]
Ricotta, 1981, [244]
Cereskey, 1981, [41]
Grieco, 1983, [108]
Chardovoyne, 1985, [43]



Abb. 1k submucöse Tunnelung in Anlehnung
an Politano-Leadbetter

Vinograd, 1984, [313]

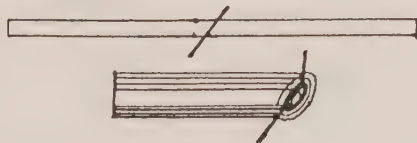


Abb. 1l Schrägmotomie zur Beeinträchtigung
der Peristaltik

Blömer, 1972, [28]

— Längsmuskelschicht
— Ringmuskelschicht
— Schleimhaut

X Naht

□ Exzidat

2.7.2.2 Bildung rezirkulierender Schlingen

Stafford et al. bildeten 1959 zirkulierende Schlingen aus einzelnen Darmabschnitten, um die lokalen Sekretions- und Absorptionsleistungen zu überprüfen [288]. Davis et al. (1959) verwandten diese Methode, um die Effektivität der verbliebenen Resorptionskapazität nach Darmresektionen zu steigern und im Restdarm ein mehrfaches Zirkulieren des Nahrungsbreis auszulösen. Sie leiteten bei Hunden nach Entfernung von 50% Dünndarm (Ileumresektion unter Schonung der Ileocoecalklappe) das distale Jejunumende End-zu-Seit in das proximale Jejunum ein und anastomosierten das verbliebene Ileum am Fußpunkt der Schlinge (Abb. 2a). Obwohl sie in röntgenologischen Untersuchungen eine Zirkulation des Bariums in der Schlinge bis zu zwei Stunden beobachten konnten, entsprachen Gewichtsverlust, Stuhlfrequenz und Absorptionsleistung der Kontrollgruppe [58]. Altman und Ellison (1965) mußten in ihren Tierversuchen (End-zu-Seit-Einpflanzung des Colon am Fußpunkt der 50 cm langen Schlinge) trotz leicht verbesserter Fettabsorption höhere Mortalität und größere Gewichtsverluste gegenüber der Kontrollgruppe konstatieren [5]. Budding und Smith (1967) verglichen kurze gegengeschaltete Darmsegmente mit rezirkulierenden Schlingen. Diffuse Organatrophie und mangelnde intestinale Adaptation charakterisierten die Ergebnisse bei Rezirkulation [35].

Dem widersprechen die Resultate von Redmond et al. (1964) und Mackby et al. (1965). Redmond und Mitarbeiter fanden mit 30 cm langen Schlingen nach 50% distaler Dünndarmresektion geringeren Gewichtsverlust, verzögerten Transit, geringere Diarrhoe und eine höhere Überlebensrate. Durch ein nachgeschaltetes anisoperistaltische

sches Segment konnten die Ergebnisse nicht weiter verbessert werden [235]. *Mackby et al.* (1965) beschrieben nach 85% Resektion zwar verlängerten postoperativen Katabolismus, dann aber besseres Überleben mit röntgenologisch bewiesener Transitverzögerung. Sie steigerten den Wert sogar noch durch die anisoperistaltische Einpflanzung des ganzen rezirkulierenden Abschnittes [183] (Abb. 2b).

Nur wenige Studien haben sich folglich mit der Methode der rezirkulierenden Schlingenbildung beschäftigt, ohne übereinstimmende Resultate zu erbringen.

Mackby et al. (1965), *Simons und Jordan* (1969) und *Comprodon et al.* (1975) berichteten über die einzigen klinischen Anwendungen. Während *Mackbys* Patientin mit einem Restdarm von 21 cm und der daraus gebildeten rezirkulierenden Schlinge nach zwei Jahren an einer beidseitigen Pyelonephritis verstarb [183], war bei der Patientin von *Simons und Jordan* das zugrunde liegende Carcinoid der limitierende Überlebensfaktor [279], sodaß keine klinische Langzeitbeobachtung möglich war. *Comprodots* Patient hatte nach Mesenterialinfarkt noch 30 cm Jejunum und 40 cm Ileum sowie eine rezirkulierende Schlinge nach *Mackby* [48]. Der weitere Verlauf ist nicht bekannt.

Erwähnt sei *Duvals* Anmerkung (1964), eine extrakorporale Rezirkulation zwischen Sigmoidostomie und Gastrostomie habe bei einer Patientin zu guter Gewichtszunahme geführt [75].

Leonard et al. (1967) und *Burrington* (1971) warnten bei der Methode der Rezirkulation vor allem vor der Gefahr des blind-loop-Syndroms [170, 37]. Das könnte die Ursache der anhaltenden Diarrhoe und schlechten Resorption trotz erwiesener Rezirkulation in den oben erwähnten Studien sein. Zudem betonten *May et al.* (1966), daß beim schweren Kurzdarmsyndrom nicht die notwendige Darmlänge zur Bildung einer rezirkulierenden Schlinge zur

Verfügung stehen würde [187], während *Leonard et al.* (1967) abschließend einwandten, daß der zur Bildung rezirkulierender Schlingen ausreichende Darm auch bei konservativer Therapie zur Restitution führt [170].

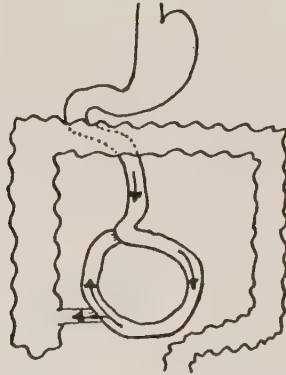


Abb. 2a: Rezirkulierende Schlingenbildung nach *Davis et al.* (1959, [58]).

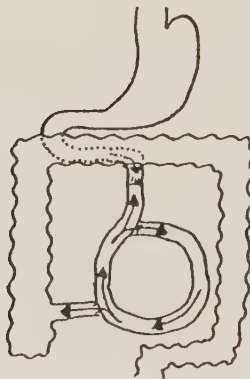


Abb. 2b: Die gesamte rezirkulierende Schlinge ist nach *Mackby et al.* (1965, [183]) anisoperistaltisch angelegt.

2.7.2.3 Iso- und isoperistaltische Interposition von Colonsegmenten

Hutcher und Salzberg berichteten 1971 erstmals über die Verwendung isoperistaltischer Colonsegmente in der experimentellen Therapie des Kurzdarmsyndroms und hoben die Fähigkeit nicht nur der Wasser-, sondern auch der Nährstoffresorption des Colons hervor. Bei Hunden interponierten sie nach 90% Dünndarmresektion und Erhalt der Ileocoecalclappe ein 15 cm langes Colonsegment zwischen das verbliebene Jejunum- und Ileumsegment. Das Colonsegment imponierte als "aperistaltisches Conduit" und bewirkte Transitverzögerung durch Stuhleindickung sowie eine bessere Gewichtszunahme gegenüber der Kontrollgruppe ohne Coloninterposition [140]. Die Autoren erzielten 1973 vergleichbare Ergebnisse bei proximaler Interposition von Colon zwischen Duodenum und restlichen Dünndarm [141].

Lloyd legte seinen Rattenversuchen (1978) die Überlegungen zugrunde, daß

- 1) das Colon durch die langsame, segmentale peristaltische Kontraktion als relativer Sphincter dienen kann,
- 2) die isoperistaltische Interposition nicht zur Obstruktion führt,
- 3) Funktion und Länge des restlichen Dünndarmes nicht beeinträchtigt werden,
- 4) das Colon von der Grundkrankheit in vielen Fällen unbeeinträchtigt ist.

Nach 80-90% Resektion unter Erhalt der Ileocoecalclappe interponierte *Lloyd* (1978) 3 cm Colon isoperistaltisch. Entscheidender Befund war - nur nach maximaler Resektion - die Transitverzögerung, während der Nachweis einer verbesserten Resorption nicht geführt

werden konnte. Zudem zeigte *Lloyd*, daß diese Operation die kompensatorische Adaptationshypertrophie reduziert [177].

Vier klinische Berichte liegen bisher vor. *Lloyd* (1978) referierte einen Patienten von *Rickham*, der ohne Absorptionsverbesserung an einer Pneumonie verstarb [177]. *García et al.* (1981) berichteten über ein Kind, bei dem die Interposition von 24 cm Colon bei 15 cm Restdünndarm und erhaltener Ileocoecalklappe zu einer Verlängerung der Passagezeit um den Faktor 10 geführt hatte [93]. *Glick et al.* konnten 1984 auf sechs Kinder mit 8-15 cm langen Coloninterponaten verweisen. Drei benötigten weiterhin die parenterale Ernährung und verstarben an deren Langzeitfolgen. Drei Kinder mit ehemals niedrigerem Geburtsgewicht und größerer Unreife, die bei der Resektion jünger waren, einen größeren Restdarm hatten und zu einem früheren Zeitpunkt mit Colon interponiert worden waren, gediehen und benötigten keine weitere parenterale Ernährung [104]. Das entspricht den bekannten Tatsachen, daß unreife Kinder noch eine größere intestinale Wachstumspotenz besitzen und zu ausgedehnterer Adaptation in der Lage sind (*Touloukian und Smith*, 1983, [308]). Dies kann daher nicht sicher von der physiologischen Adaptation abgegrenzt werden. *Salzberg* (1984) erwähnte zwei Kinder, die nach 30 cm Coloninterposition an obstruktiven Erscheinungen verstorben sind, ohne die Begleitumstände zu erläutern [253].

Eine Verbesserung der Absorptionsleistung des Dünndarmresiduums durch die isoperistaltische Coloninterposition ist bis heute nicht erwiesen und wird von den Autoren auch verneint, die Fähigkeit des Colon selbst zur Absorption hat offenbar keine Bedeutung. Längere Coloninterponate beinhalten die Gefahr der Laktatacidose (*García et al.*, 1981, [93]). Die Transitverzögerung und Minderung der Stuhlfrequenz ist rein symptomatisch. Die positiven Gewichtsentwicklungen im klinischen wie exper-

rimentellen Bereich sind Folge der Adaptation, zumal die Erhaltung der Ileocoecalklappe in den meisten Studien - wie mehrfach erwähnt - eine gute Voraussetzung für ein positives Endergebnis darstellt. Ein Defizit an resorptiver Oberfläche konnte durch diese Methode nicht ausgeglichen oder reduziert werden.

Singleton und Rowe erwähnten 1954 erstmals die anisoperistaltische Coloninterposition in Anlehnung an die Überbrückung größerer Oesophagusdefekte [280]. Die erste größere Studie führten *Vayre et al.* (1967) durch. Sie sahen den Vorteil anisoperistaltischer Zwischenschaltung des Colon ascendens darin, daß es bei der Transposition in den distalen Dünndarmbereich nicht um seine Gefäßachse rotiert werden muß. Hunden mit 90 cm Restileum ohne Jejunum und ohne Ileocoecalklappe schalteten sie 7-8 cm Colon zwischen und beobachteten gute postoperative Verläufe, stellten jedoch fest, daß die Verzögerung der Dünndarmpassage z.B. nicht ausreicht, den relativen Enzymmangel im Dünndarm nach einer zuvor experimentell ausgelösten Pankreatitis durch die verlängerte Expositionszeit zu kompensieren [311]. Die Restlänge von 90 cm macht nach heutigem Kenntnisstand keine zusätzliche chirurgische Therapie notwendig.

Carner und Raju (1981) vermissten nach 90% Dünndarmresektion und 15 cm langen Interponaten bei Hunden jeglichen funktionellen und metabolischen Effekt [42]. *Lloyd* (1981) beobachtete bei Ratten durch die Einschaltung von 3 cm anisoperistaltischem Colon lediglich einen erhöhten Albuminspiegel, aber sogar negative Auswirkungen auf den Gewichtsverlauf und Transitverzögerungen bis zum Exitus durch funktionelle Obstruktion [178]. Lediglich *Sidhu et al.* konnten 1985 bei Affen nach 3-6 Monaten eine Verbesserung verschiedener Absorptionsleistungen feststellen [275], jedoch auch ohne scharfe Trennung von der physiologischen Adaptation.

Zwei klinische Berichte, Säuglinge betreffend, stammen von *Trinkle und Bryant* (1967), deren drei Wochen alter Patient nach Interposition von 5 cm Colon postoperativen Gewichtsanstieg und stark verzögerte Passagezeit zeigte, dann aber am neunten postoperativen Tag aus ungeklärter Ursache verstarb [310], und von *Belin et al.* (1972). Hier war nach 9 cm Coloninterposition der Transit um den Faktor 10 verzögert, doch erst im späteren Verlauf konnte die Sepsisneigung durch medikamentöse Therapie der bakteriellen Magenkolonisation überwunden und gutes Gedeihen, Anstieg auf der Perzentilenkurve sowie bessere Nahrungsutilisation beobachtet werden [19].

Auch bei der anisoperistaltischen Colonzwischenschaltung stehen die rein symptomatischen Erfolge der Transitverzögerung und Stuhlfrequenzminderung im Vordergrund. Eine Absorptionsverbesserung wird nicht erreicht. Im Vergleich zur isoperistaltischen Interposition ergibt sich wieder die Gefahr der funktionellen Obstruktion. Ein teilweise positiver klinischer Bericht und keine eindeutig positiven tierexperimentellen Studien sind zu wenig, um von dieser Methode Erfolg in der Behandlung kritisch kranker Kurzdarmpatienten zu erwarten.

2.7.2.4 Anisoperistaltische Interposition von Dünndarmsegmenten

Der Interposition antiperistaltischer Dünndarmsegmente gilt die größte experimentelle und klinische Aufmerksamkeit. Eine Fülle tierexperimenteller Studien und klinischer Fallberichte mit sehr unterschiedlichen Resultaten liegen vor.

In den meisten Publikationen werden die Versuche von Mall (1896) als der Ursprung der Dünndarmgegenschaltung angesehen [186], Baldwin-Price et al. (1965) führen die Idee auf Nicoldani (1887, [199]) zurück [14].

Die Suche nach dem Hintergrund des Koterbrechens beim Ileus war Auslöser der ersten Studien, durch die man die vermutete Fähigkeit des Darmes beweisen wollte, hierzu die sonst nur aboral verlaufende Peristaltik umzukehren. Kirstein (1889), Mall (1896), Mühsam (1900) sowie Prutz und Ellinger (1904) kamen in Tierversuchen jedoch zu dem Schluß, daß ein anisoperistaltisches Interponat immer seine ursprüngliche peristaltische Richtung beibehält, jedoch gegen die Peristaltik passiert werden kann [157, 186, 195, 231]. Ivy (1929) führte Mucosa- und Muscularisirritationen als Erklärung für die Überwindung dieses unphysiologischen Hindernisses an [146].

Nachdem Reinhoff bereits 1946 einen Oesophagusdefekt durch gegengeschaltetes Jejunum überbrückt hatte [237], konnten bei Versuchen von Hammer et al. (1953) - im Rahmen der Ulcusforschung wurde das Duodenum zur Produktion peptischer Ulcera gegengeschaltet - erstmals längere Überlebenszeiten mit dieser Methode beobachtet werden [114].

In der Folge fand das anisoperistaltische Jejunuminterponat breite Verwendung als Organersatz. *Hammer* (1955) referierte die Nutzung im Tierversuch zur Deckung von Perikard-, Peritoneal- sowie Leber- und Zwerchfeldefekten, zum Ersatz von Gallenwegen, Blase und Ureter und zur Überbrückung von Gefäß- und Bronchusdefekten [115]. Mit den Studien von *van Prohaska* et al. (1953, [230]), *Willms und Jordan* (1961, [333]) sowie *Poth* (1964, [226]) begann die experimentelle und klinische Nutzung des Jejunumsegmentes als "Auslaßventil" nach subtotalen Gastrektomien, als anisoperistaltisch anastomosierte Gastroenterostomie und als gemischt iso- und anisoperistaltisch konstruierter Magenersatz in der Magen Chirurgie der 50er und 60er Jahre. *Schlicke* (1963), *Craft und Venables* (1968), *Herrington* et al. (1968) und *Smith* (1970) behandelten die Diarrhoe in der Folge einer Vagotomie durch die Gegenschaltung kurzer Jejunumsegmente ([51, 125, 261, 286], siehe auch Abschnitt 2.7.1)

Pearse et al. (1949) bestimmten als Grenzwert für die Überwindung antiperistaltischer Interponate 25 cm Länge, da bei Coop'schen Anastomosen dieser Länge kein Eflux mehr auftrat [215], *Singleton und Rowe* (1954) beobachteten dagegen nach 30 cm langen Interponaten beim Hund noch gute Bariumbreipassage [280]. Der Bereich um 25-30 cm diente zunächst als Obergrenze überwindbarer Interponate.

Nach Dünndarmresektionen nutzten erstmals *Hammer* et al. (1955, 1959) bei Hunden die Gegenschaltung des Jejunums und verhinderten nach Resektionen bis zu 90% über zwei Jahre den Tod durch die Folgen der Malabsorption, wenn auch eine Schrumpfung des sehr kurzen interponierten Segmentes (2,5-5 cm) auf eine klappenähnliche Lumeneinengung von 1 cm Breite beobachtet werden mußte [115, 116]. Später erzielten *Stahlgren* et al. (1964) im Vergleich kurzer gegengeschalteter Segmente mit Lumeneinengungen durch extraluminale Raffnähte gleiche Resultate,

das kurze Interponat wirkte demnach vornehmlich durch eine relative Stenosebildung [290].

Boley (1960, [30]), Singleton und Mitarbeiter (1961, 1964 und 1966, [281-283]) und Stahlgren et al. (1962, [289]) zeigten nach Resektionen verschiedenen Ausmasses bei Hunden die Verbesserung von Fett- und Proteinabsorption, Passagedauer und Überlebenszeit durch diese Methode und engten die optimale Länge des Segmentes auf 5-7,5 cm ein. Sako et al. (1964) und Keller et al. (1965) widersprachen sich zum Wert von zwei gegengeschalteten Segmenten [252, 153], Baldwin-Price et al. (1965) sahen positivere Ergebnisse nach Ileumresektionen [14], Mackby et al. (1965) schützten Tiere mit Ileostomata durch kurze gegengeschaltete Segmente vor dem hohen Flüssigkeitsverlust [183] und Hallböök und Lundh (1963) bewiesen bei Ratten erhöhte Fettresorption nach dieser chirurgischen im Vergleich mit konservativen Maßnahmen [113].

Beginnend mit der Kasuistik von Gibson et al. (1962) kam es zur Veröffentlichung mehrerer Fallberichte unter Verwendung der anisoperistaltischen Dünndarmschlinge. Gibson behandelte einen Patienten mit einem Rest von 29 cm Jejunum durch die Gegenschaltung von 7,5 cm bei 14 Monate langer Nachbeobachtung erfolgreich [99]. Thomas und Jordan (1965) erreichten durch die Gegenschaltung von 15 cm Dünndarm vor einem Jejunostoma Gewichtsanstieg und Passageverzögerung bei allerdings hoher Nahrungszufuhr bis zu 6000 kcal/die. Nach drei Jahren war der Restdarm um 50%, das gegengeschaltete Segment um 100% länger und der oral des Interponates liegende Abschnitt auf den doppelten Durchmesser dilatiert [203]. Weitere, meist erfolgreiche Fallberichte liegen von Deloyers (1964, [60]) und McGinty (1965, [189]), von Madding et al. (1965, [185]) und Braasch und Sedgwick (1965, [31]) in jeweils zwei Fällen, von Gillespie (1965, [101]), Shepard (1966, [270]), Venables et al. (1966, [312]), und Epstein (1967, [81]), von Fink und Olson in vier

Fällen, davon einmal mit zwei Interponaten (1967, [86]), von *Ellis und Coll* (1968, [78]), *Wilmore und Johnson* (1968, [334]), *Rygick und Nasarov* (1969, [250]), *Smith* (1970, [286]) sowie *Waddell et al.* (1970, [315]) vor. Grunderkrankungen waren in den berichteten Fällen Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Mesenterialvenenthrombose, Tumormfolgen und Volvulus. *Oppolzer* (1966) setzte nach linksseitiger Hemicolektomie bei Colitis ulcerosa ein Ileumsegment anisoperistaltisch zwischen Colon transversum und Rektum [210].

Die Erfolge lösten eine neue Serie experimenteller Studien aus, die den positiven klinischen Ergebnissen teilweise widersprachen. *Grundberg et al.* (1967) stellten fest, daß anisoperistaltische Segmente die Hyperacidität des Magens nach ausgedehnten Resektionen noch steigern [110]. *Schima* (1969, 1970) behandelte die postoperative Diarrhoe colektomierter Ratten durch die Gegenschaltung verschieden langer Dünndarmsegmente in Dünndarmmitte oder distal, fand die Segmente bei der Nachuntersuchung entgegen *Hammer's* und *Madding's* Beobachtungen zum Teil elongiert, mußte aber eine erhebliche Quote funktioneller Ileuserscheinungen konstatieren [259, 260]. *Cuthbertson et al.* (1970) und *Priebe* (1970) sahen keinen Erfolg bei jungen Hunden, beschrieben aber eine Tendenz zur Invagination vom gegengeschalteten Segment aus [52, 229], *Delany et al.* (1970) berichteten sogar über eine bessere Gewichtsentwicklung und ebenso gute Fettresorption ohne gegengeschaltetes Segment [59] und *Grosfeld et al.* (1974) beschrieben geringere Absorptionssteigerungen als nach künstlicher Ileocoecalclappenbildung [109]. *Hofmann* (1970, 1972, 1973) führte jedoch erfolgreiche - auch röntgenologische - Langzeitbeobachtungen bei jungen Hunden durch und wies die Überlegenheit kurzer gegenüber längeren Interponaten nochmals deutlich nach [129-131]. Er sah im kürzeren Segment (5cm) zunächst kraftvolle Kontraktionen, die den Speise-

brei zurückwarfen und durchmischten, dann aber unter zunehmender Füllung des proximalen Darmabschnittes die schlagartige Überwindung des Interponates, während das längere Segment nur Pendelbewegungen auslöste. Auch *Bähr und Flach* (1978) konnten bei Jungschweinen bessere Rekonvaleszenz, Adaptation und Resorption nach Umkehr von 8 cm langen Segmenten beobachten [13]. *Tanner et al.* bewiesen 1978 durch myoelektrische Aktivitätsmessungen, daß nach Segmentumkehr in, aber auch hinter diesem Segment eine deutlich gesteigerte retrograde Aktivität vorherrscht, die sehr viel ausgeprägter als nach reiner Transsektion des Darmes ist und damit nicht nur auf einen gestörten Ablauf der Peristaltik zurückgeführt werden kann [298]. *Pertsemlidis und Kark* (1974) propagierten aufgrund einer weiteren erfolgreichen Kasuistik (Colitis ulcerosa und Jejunostoma) eine Operationsmethode ohne Verdrehung des Mesenteriums nach *Rygick und Nasarov* (1969, [250], Abb. 3) und eine möglichst distale Einschaltung zum Schutz vor einem blind-loop-Syndrom [219]; dieser Standpunkt wird auch im *British Medical Journal* (1975) und von *Barros D'Sa et al.* (1978) vertreten [17, 77].

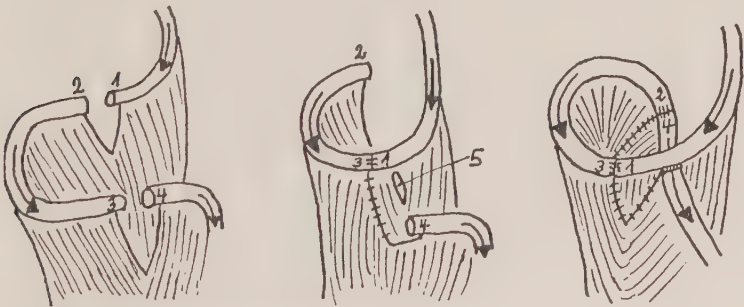


Abb. 3: Anisoperistaltische Dünndarminterposition ohne Torsion des Mesenteriums nach *Rygick und Nasarov* (1969, [250])

Winchester und Dorsey (1971) ergänzten die Reihe der Kasuistiken um sechs Patienten aus persönlichen Mitteilungen [338], *Hollender et al.* (1972) führten 10 eigene Patienten und sieben weitere ältere Fälle an, die in der Literatur bis dahin nicht erwähnt wurden [133]. *Gdanietz und Biewald* berichteten über einen Säugling (1973, [96]), *Warden und Wesley* konnten 1978 auf fünf erfolgreich behandelte Neugeborene zurückblicken, denen sie bei Dünndarmresiduen von 20 bis 94 cm Länge 3 cm lange Abschnitte antiperistaltisch eingeschaltet hatten. Sie empfahlen aber nicht die primäre, sondern erst die sekundäre Einschaltung [319].

Kurz und Sauer berichteten 1983 über ein Neugeborenes, das eine subtotale, nicht resezierte Dünndarmangrän überlebt und bei einem Dünndarmrest von 11 cm durch die Gegenschaltung von 3 cm einen guten Verlauf genommen hatte, bei der Nachuntersuchung nach vier Jahren sogar eine in diesem Ausmaß noch nicht beobachtete adaptive Darmverlängerung auf 1 m zeigte [164].

Vielschichtige Tierversuchsstudien haben zum Teil sehr widersprüchliche Ergebnisse erbracht. In über 50 Falldarstellungen werden jedoch meist erfolgreiche Anwendungen der Methode der anisoperistaltischen Dünndarminterposition gezeigt. Doch stellten *Schwartz und Naeda* (1985, [265]) fest, daß die insgesamt kleine Patientenzahl eine umfassende Beurteilung verhindert.

Zudem wird von vielen Autoren erwähnt, daß die Sicherheitszone zwischen der hilfreichen Passageverzögerung und der nachteiligen und zu weiteren Operationen führenden Obstruktion extrem schmal ist (*Editorial*, 1975, [77]; *Glick et al.*, 1984, [104]; *Sako et al.*, 1964, [252]; *Schwartz und Naeda*, 1985, [265]; *Stahlgren et al.*, 1962 und 1964 [289, 290]). Die Tierversuchsserie von *Amdrup et al.* (1967) mißlang wegen konstanter funktioneller obstruktiver Ileuserscheinungen [9]. *Poth* (1967) differenzierte, daß ein zu kurzes Segment zu spa-

stischen Kontraktionen und damit zu einer funktionellen Klappenbildung, ein zu langes zur Stase führen würde [227]. Mehrfach wurde die Schrumpfung des Interponates beobachtet. Invaginationen, Volvulus und stercorale Ulcera wurden erwähnt (*Budding und Smith*, 1967, [35]; *Cuthbertson et al.*, 1970, [52]; *Priebe et al.*, 1970, [229]; *Schima*, 1970, [260]).

Es besteht die Gefahr, daß sich in dem dilatierten Darmabschnitt proximal des Segmentes ein blind-loop-Syndrom entwickelt, das die Absorption behindert statt fördert (*Editorial*, 1975, [77]; *Hallböök und Lundh*, 1963, [113]; *Leonard et al.*, 1967, [170]; *Ohnishi*, 1979, [206]; *Singleton et al.*, 1961, [281]). *Wilkinson* (1974) befürchtete das für jeden Fall einer wirksamen Transitverzögerung [330].

Daß diese Methode auch bei sehr kleinen Restdarmlängen durchführbar und mit Erfolg anwendbar ist, haben einige Kasuistiken gezeigt. Dennoch wird in der Revisionsnotwendigkeit bei zwei Patienten aus dem Bericht von *Fink und Olson* (1967, [86]) deutlich, daß auch der Verlust eines Segmentes in Kauf genommen werden muß. Das wäre bei sehr geringen Restdarmlängen fatal.

Thompson (1985) betonte, daß viele Falldarstellungen keine Kurzdarmpatienten im eigentlichen Sinne vorstellen [306]. Häufig wurde die anisoperistaltische Gangeschaltung zur symptomatischen Behandlung kausal geklärt oder ungeklärt Diarrhoen oder wegen des Verlustes von 50% Dünndarm bei der primären Operation allein wegen des früher so definierten Kurzdarmbegriffes durchgeführt. Die Adaptation und der dadurch begünstigte Langzeitverlauf haben erheblichen Anteil am beobachteten Erfolg.

Tab. 12 gibt abschließend einen Überblick über die Studien mit anisoperistaltischer Dünndarminterposition.

Tab. 12:

Dünndarminterposition

(Literaturübersicht)

Autor	Jahr	Segmentent- nahmestelle	Länge	Tier/ Pat	wissensch.Fra- ge/klin.Ursache	Resek- tion	Restdarm	IC- Kl.	Erfolg
Nicoldani	1887								
Kirstein	1889	Jejunum	36-57 cm	Hunde	Peristaltik	keine		+	
Hall	1896	Jej./Ileum	30-80 cm	Hunde	Peristaltik	keine		+	
Mühsam	1900	ges.Dünnd.		Hunde	Peristaltik	keine		+	
Prutz	1904	Jej./Ileum	10 cm	Hunde	Peristaltik	keine		+	
Ivy	1927	Jejunum	10-15 cm	Hunde	Peristaltik	keine		+	
Reinhoff	1946	Jejunum		Pat.	Ösophagus- ersatz	keine		+	
Pearse	1949	Jejunum	10-60 cm	Hunde	Stomaefflux	keine		+	±
Hammer	1953	ges.Duodenum		Hunde	Ulcusindukt.	keine		+	
v.Prohaska	1953	ob.Jejunum		Pat.	anisoperist.	Magen	komplett	+	(-)
					Gastrojejunosomie				
Singleton	1954	Jej./Ileum	8->60 cm	Hunde	Peristaltik	keine		+	
Hammer	1955		2,5 cm	Hunde	Überleben nach Resektion	75%	Jej.+Il.	+	±
Hammer	1959	dist.Jej./Il.	5 cm	Hunde	"	80/90%	Jej.od.Il.	±	(+)
Boley	1960	dist.Jej./Il.	3-5 cm	Hunde	"	80%			+
Singleton	1961	dist.Ileum	25 cm	Hunde	Fettresorpt.	66%	Jej.+Il.	+	±
Willes	1961	ob.Jejunum	2,5 cm	Hunde	Magenentl.	keine		+	(+)
Stahlgren	1962	dist.Ileum	5-15 cm	Hunde	Resorption	80/85%	30cm J./I.	±	+
Myers	1962	dist.Ileum	5 cm	Hunde	Ileostomaeffl.	keine		+	+
Friesen	1962	dist.Ileum	<5>15 cm	Hunde	Gewichtsverl. Transitzeit	87,5%	Ileum	+	±
Gibson	1963	dist.Jejunum	7,5 cm	Pat.	Embolie		29cm Jej.	-	+
Jordan	1963	ob.Jejunum	6 cm	Pat.	Magenentl.	Magen	komplett	+	+
Schlike	1963	Jejunum	15 cm	Pat.	Postvagotomie	keine		+	+
Hallböök	1963	dist.Ileum	5-6 cm	Ratten	Vergl.kons.Th.	50/60%	Jej.(Il.)	+	(+)
Deloyers	1964	Jejunum	20 cm	Pat.	Mb. Crohn		Jej.(Il.)	-	+
Sako	1964	Jejunum	7,5 cm	Hunde	2 Segmente	75%	Jejunum	-	+
Stahlgren	1964			Hunde	Absorpt./Transit		45cm Jej.	-	±
Singleton	1964	Jejunum	10-12 cm	Hunde	Vergl.mit de- nervierten Segm.	50%	Jej.+Ileum	±	+
Poth	1964	ob.Jejunum		Pat.	Magenentl.	Magen	komplett	+	(+)
Mackby	1965	dist.Ileum	3-7 cm	Hunde	Stomakontin.	85%	Jejunum	-	±
Thomas	1965	Jejunum	15 cm	Pat.	Mb.Crohn/Stoma		106cm Jej.	-	(+)
Keller	1965	dist.Jejunum	3-4 cm	Hunde	Transitzeit	75/90%	Jejunum	+	+
McGinty	1965	Jejunum	12,5 cm	Pat.	Mb.Crohn		120cm Jej.	-	+
Baldwin-Pr.	1965	dist.Ileum	4-6 cm	Hunde	Fettabs.,Gew.	66/70%	Jej.(Il.)	+	+
Madding	1965	nittl.Jejunum	15 cm	Pat.	unkl.Diarrhoe	keine		+	+
		nittl.Jejunum	12,5 cm	Pat.	Kurzdarm		>90 cm		+
Braasch	1965	Jejunum	7,5 cm	2 Pat.	Mb.Crohn		90cm Jej.	-	+
Gilliespie	1965	dist.Ileum	25 cm	Pat.	Ileostomakont.			-	+
Oppolzer	1966	dist.Ileum	40 cm	Pat.	Colonsersatz	keine		+	+
Shepard	1966	Jejunum	12,5 cm	Pat.	unkl.Diarrhoe	keine		+	+

(Fortsetzung Tab. 12)

Autor	Jahr	Segmentent- nahmestelle	Länge	Tier/ Pat	wissensch., Fra- ge/klin. Ursache	Resek- tion	Restdarm	IC- Kl.	Erfolg
Singleton	1966	Jejunum	15-37 cm	Hunde	ÜLZ/Absorpt.	50%	Jejunum	-	+
Venables	1966	Jejunum	10 cm	Pat.	Embolie		120cm Jej.	-	+
		Jejunum	2 cm	Ratten	Vit. B 12-Abs.	80%	20cm Jej.	-	(-)
Fink	1967	dist. Jej./Il.	17 cm	Pat.	Mb. Crohn	180cm Il.		-	(+)
			2x 10 cm	Pat.	Mb. Crohn	Ileum	320cm Jej.	-	(+)
			2x 7 cm	Pat.	Volvulus	5 m Il.	90 cm Jej.	-	(+)
			10 cm	Pat.	Karzinom		180cm	-	+
Grundberg	1967	ob. Jejunum	8 cm	Hunde	Acidität	± 75%	45cm J./I.	-	(-)
Epstein	1967	Jejunum	5 cm	Pat.			95cm Jej.	-	+
Andrup	1967	Jejunum	10-50 cm	Hunde	Bakteriologie	keine		+	-
Wilmore	1968	dist. Ileum	10 cm	Pat.	Stoma nach Radiatio	180cm		-	±
Craft	1968	Jejunum	15 cm	Pat.	Postvagot.	keine		+	+
Herrington	1968	mittl. Jej.	10-12 cm	7 Pat.	Postvagot.	keine		+	+
Ellis	1968	Ileum	7,5 cm	Pat.	Ileostoma	Colon		-	+
Schima	1969	dist. Ileum	2-12 cm	Ratten	Colektomie	Colon		-	±
Rygick	1969	Ileum	20 cm	Pat.	Polyp. coli			-	+
Euthbertson	1970	dist. Jejunum	8-10 cm	Hunde	Transit	85%	Jej. (Il.)	±	-
Delany	1970			Hunde	Gewicht, Fett- absorption	75/80%	Jej. + Il.	+	-
Priebe	1970	Ileum	3-5 cm	Hunde	ÜLZ	66/85%	50-110cm	+	-
Wadell	1970	Jejunum	9 cm	Pat.	Jejunostoma	Ileum	Jejunum	-	+
Schima	1970	Jej./Ileum	2-3 cm	Ratten	Vergl. Jej./ Il.-Interponat			-	(-)
Smith	1970	Jej. + Ileum	2x 10 cm	Pat.	Postvagot. + Mb. Crohn	60cm	Il. Jej. + Il.	-	+
Winchester	1971				Col. ulcerosa				+
- Coleman					Diarrhoe				(+)
- Shepard		Jejunum	12-15 cm	2 Pat.	Thrombose			-	
- Robinson		Jejunum	12-15 cm	2 Pat.	Jejunostoma			-	
- Ellis		Jejunum	7 cm	Pat.	Postvagotomie	keine		+	+
Hollender	1972	Jejunum	15 cm	Pat.	Volvulus		1,9 m	+	+
		Ileum	15 cm	Pat.	Mb. Whipple	keine		+	±
			15 cm	Pat.	post Trauma		1,9 m	+	+
		Ileum	14 cm	Pat.	Col. ulcerosa	Colon		-	-
		Ileum	16 cm	Pat.	Postvagot.	keine		+	+
		Ileum	13 cm	Pat.	Postvagot.	keine		+	-
		Jejunum	13 cm	Pat.	Tumorresekt.	Colon		-	±
		Ileum	18 cm	Pat.	Postvagot.	keine		-	(+)
		Ileum	18 cm	Pat.	entz. Tumor	60cm Il.		-	+
- Forster		Jejunum	17-25 cm	2 Pat.	Embolien		75cm/1,4 m	±	±
- Grundberg		Jejunum	8 cm	Pat.	Embolie		43 cm Jej.	-	-
- Dorsey		Jejunum		Pat.	Tumor				(+)
- Grenier		Ileum	9,5-12,5 cm	2 Pat.	Diarrhoe/Mb. Crohn				(+)
- Bourton		Ileum	15 cm	Pat.	Diarrhoe				+
Hofmann	1972	Ileum	5-10 cm	Hunde	Langzeit Peristaltik	Ileum	Jej. (Il.)	+	±
	1973								

(Fortsetzung Tab. 12)

Autor	Jahr	Segmentent- nahmestelle	Länge	Tier/ Pat	wissensch, Fra- ge/klin, Ursache	Resek- tion	Restdarm	IC- Kl.	Erfolg
Gdanietz	1973	Jejunum	8 cm	Pat.	Volvulus			-	
Pertsemididis	1974	dist. Jejunum	14 cm	Pat.	Mb, Crohn	Ileum	120cm Jej.	-	+
Grosfeld	1974	dist. Jejunum	8 cm	Hunde	Transit, Absorp.	75 %	Jejunum	-	(-)
Tanner	1978	Jejunum		Hunde	myoelekt, Akt	keine		+	(+)
Bähr	1978	Jej./Ileum	8 cm	Schw.	Adaptation		68cm J.+Il	+	+
Varden	1978	Jej./Ileum	3-4 cm	Pat.	Volvulus		12,5cm Jej.	-	+
				Pat.	Gastroschisis		57cm J.+Il.	-	+
				Pat.	Volvulus		20cm J.+Il.	+	+
				Pat.	int. Hernie		6cm J.+Il.	+	-
				Pat.	Mb, Hirschspr.		94cm J.+Il.	-	+
Kurz	1983	Jejunum	3 cm	Pat.	NEC		11cm Jej.	+	+

2.7.3 Dünndarmlängs- spaltung

Bereits im Jahre 1969 schlug *Thomas* aus klinischer Überlegung vor, dilatierte Darmschlingen nicht zu reseziieren, sondern das Lumen unter Verwendung eines automatischen Nahtgerätes zu verkleinern, indem man den antim mesenterialen Darmwandanteil entfernt [300] (Abb. 4).

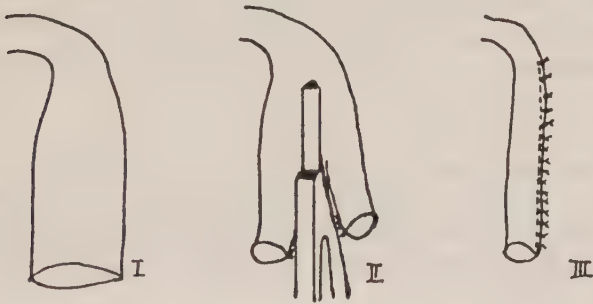


Abb. 4: Teilresektion dilatierter Darmschlingen mit dem automatischen Nahtgerät ohne Verkürzung des Restdarmes (*Thomas*, 1969, [300]).

Damit soll die Dilatation als Ursache von Stase, bakterieller Besiedlung und verstärkter Malabsorption behoben werden, ohne daß der Darm verkürzt wird (*Blanchi*, 1980, [22]; *Thompson*, 1985, [306]). *Thomas* und *Carter* (1974) behandelten ebenso wie *Howard* und *Otherson* (1973) einige Patienten erfolgreich mit dieser Methode [138, 301]. *Weber* et al. (1982) berichteten über 16 Patienten mit Dilatationen proximal intestinaler Atresien, nach intra-

uterinem Volvulus oder Aganglionose, von denen 14 nach Lumeneinengung gut gediehen [322].

Bianchi zeigte 1980 erstmals tierexperimentell die Möglichkeit, die mesenteriale Blutversorgung des Darmes nahe des Darmansatzes stumpf in zwei zu beiden Seiten ziehende Anteile zu trennen [22], da sich - wie *Aigrain et al.* (1985) ergänzten - die aus der letzten parallelen Arkade entspringenden intestinalen Vasa recta in vordere und hintere Zweige auftrennen. *Bianchi* (1980) trennte bei Schweinen Darmschlingen von 10-30 cm Länge in zwei eigenständig vaskularisierte Rohre, indem er den Darm unter Verwendung eines automatischen Nahtgerätes, das er in den intervaskulären mesenterialen Spalt einführte, dissezierte. Nach isoperistaltischer Anastomosierung war der Darm um 10-30 cm verlängert (Abb. 5).

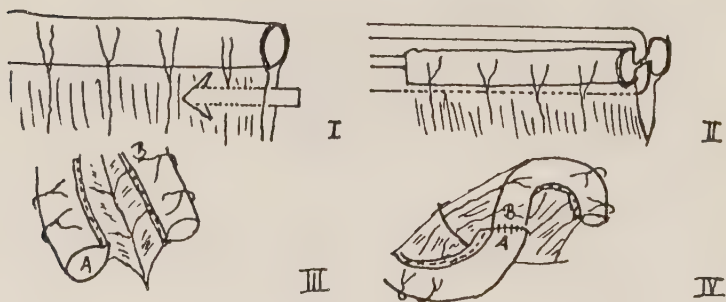


Abb. 5: Trennung einer Darmschlinge in zwei eigenständig vaskularisierte Rohre und isoperistaltische Anastomosierung (*Bianchi*, 1980, [22])

Makroskopisch wie mikroskopisch waren die Schlingen drei Wochen später vital und peristaltisch aktiv [22]. *Boeckman und Traylor* (1981) behandelten auf diese Weise einen vier Jahre alten Kurzdarmpatienten erfolgreich, dessen

Dünndarm vor der jejunocolischen Anastomose als Folge einer Obstruktion oder im Rahmen der Adaptation stark dilatiert war. Postoperativ waren Fettresorption, Stuhlfrequenz, Peristaltik und Gewichtsentwicklung deutlich gebessert [29]. *Aigrain et al.* (1985) berichteten den erfolgreichen Verlauf einer entsprechenden Behandlung eines Säuglings mit Gastroschisis und Jejunumatriesie ohne automatisches Nahtgerät [2], *Waag* (1987) einen weiteren Kurzdarmpatienten, der nach dieser operativen Therapie in noch kurzer Nachbeobachtung bessere orale Nahrungsverträglichkeit zeigte [314].

Diese Methode vergrößert nicht per se die resorptive Mukosaoberfläche, beseitigt aber eine funktionelle Obstruktion ohne Resektion. Sie führt zu gesteigerter Peristaltik und besserer Durchmischung des Darminhaltes (*Schwartz und Maeda*, 1985, [265]) und behebt die relative Funktionseinbuße der Schleimhaut im dilatierten Darmabschnitt. Sie schafft die Voraussetzung für einen größeren Zuwachs im Rahmen der Adaptation, die in dilatierten Abschnitten eingeschränkt ist (*Aigrain et al.*, 1985, [2]).

Auf die Gefahren der Methode weist die Kasuistik von *Thompson et al.* (1985, [301]) hin. Eine Hälfte der geteilten Darmschlinge war aufgrund gestörter Vaskularisation zu Grunde gegangen. Alleine die Beseitigung der Dilatation hatte dennoch zu klinischer Besserung geführt. *Aigrain et al.* (1985) befürchteten bei der isoperistaltischen Anastomosierung einen zu großen Zug auf die kleinen, geteilten Mesenterialgefäße und haben in ihrem Fall die geteilte Darmschlinge helix-artig in die Kontinuität eingebracht [2] (Abb. 6).

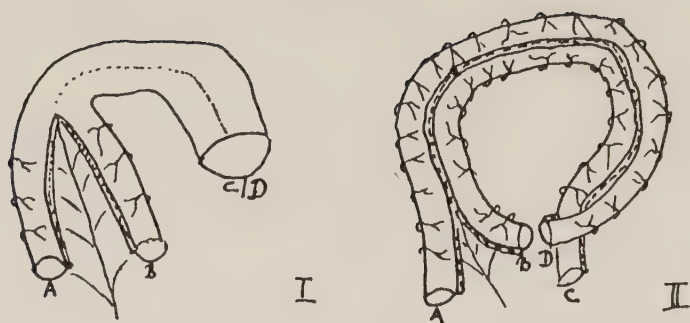


Abb. 6: Helix-artige Anastomose (Aigrain, 1985, [2])

2.7.4 Retrograde elektrische Schrittmacher

Gladden und Kelly sowie *Layzell und Collin* berichteten 1981 gleichzeitig über eine neue Möglichkeit der Passageverzögerung und Resorptionsverbesserung. Sie beschrieben einen Schrittmacher der intestinalen Motilität, der in der Tunica muscularis des proximalen Duodenums liegt und durch die Aussendung elektrischer Potentiale die motorische Aktivität der folgenden Darmabschnitte induziert. Ein distal applizierter, höherfrequenter Reiz kann diesen Schrittmacher unterdrücken und eine oral gerichtete Peristaltik erzeugen [102, 167].

Gladden und Kelly (1981) resezierten die distalen 2/3 des Dünndarms bei Hunden, durchtrennten das Duodenum unterhalb des Schrittmachers, reanastomosierten, um seinen Einfluß auszuschalten, und brachten schließlich Stimulationselektroden auf der Serosa des distalen Darmresiduum an. Durch eine vierstündige postprandiale Stimulationsperiode konnten sie in einem zweiwöchigen Behandlungsintervall den Gewichtsverlust des Kurzdarm-Tieres gegenüber einer gleichlangen behandlungsfreien Periode verringern. Zwei Tiere erbrachen wegen eines duodeno-gastrischen Refluxes [102].

Layzell und Collin (1981) schalteten 75 cm Dünndarm durch Ausleitung über zwei Stomata aus und untersuchten die Absorptionssteigerung in diesem Segment unter retrograder Stimulation ebenfalls über eine zweiwöchige Testperiode. Neben der Reduktion des Gewichtsverlustes beobachteten sie in der Testzeit auch einen geringeren Eflux aus dem distalen Stoma des ausgeschalteten Segmentes bei proximaler Zufuhr verschiedener Nährstofflösungen und Elektrolyte [167].

über diese Methode liegen noch keine Langzeitbeobachtungen im Tierversuch und keine klinischen Studien vor. Die referierten Beobachtungsintervalle umfassen nur sechs bzw. 10 Wochen. Zudem ist nach beiden Autoren noch die Frage zu beantworten, ob auch beim Menschen zur Ausschaltung des physiologischen Schrittmachers eine Dissektion des Duodenums notwendig ist, und wie ein duodeno-gastrischer Reflux vermieden werden kann. Die Anwendung bei Patienten könnte die Vorteile der anisoperistaltischen Dünndarminterposition (mehrfacher, längerer Kontakt der Nahrungsmittel mit der Schleimhaut) auf den gesamten Restdarm ausdehnen, die Nachteile (Obstruktion) durch die kontrollierte und reversible Applikation jedoch möglicherweise überwinden.

2.7.5 Dünndarm- transplantation

2.7.5.1 Transplanta- tion von adultem Darm

Die Dünndarmtransplantation stellt die einzige kausale Therapiemöglichkeit des Kurzdarmes dar. Nur durch die Transplantation kann der Ausfall der kompletten Resorptionsoberfläche oder großer Teile davon definitiv kompensiert werden (Deltz, 1981, [61]). Jedoch sind die Risiken der Dünndarmtransplantation noch so hoch, daß sie bis heute nicht als erprobte klinische Behandlungsmethode gelten kann (Pichlmayr, 1984, [222]). Vielmehr ist sie dem Gebiet der experimentellen Therapie zuzuordnen (Stauffer, 1983, [292]).

Die tierexperimentell erforschte Möglichkeit der Konservierung nicht durchbluteter Darmsegmente bei 5°C bis zu fünf Stunden, bei zusätzlicher hyperbarer Oxygenierung und medikamentöser Stoffwechselhemmung bis zu zwei Tagen und bei -196°C in flüssigem Stickstoff bis zu drei Wochen stellt die zeitlich-organisatorische Voraussetzung für die Explantation, den Transport und die Implantation geeigneter Spenderorgane dar (Stauffer, 1983, [292]).

Die tierexperimentelle autologe orthotope und heterotope Transplantation kurzer und langer Dünndarmsegmente sowie des gesamten Dünndarms haben zunächst technisch-operative Probleme überwinden lassen (Lillehei et al., 1959, 1963, [173, 174] und Iljima und Salerno, 1967, [142]). Durch Lilleheis heterotope cervikale und komplette orthotope Allotransplantate (1959, [173]), durch die Untersuchungen von Holmes et al. über den

zeitlichen Ablauf des Abstoßungsprozesses allogener Transplantate bei Hunden (1971, [135]) und die 1974 durchgeführte entsprechende Versuchsserie der Arbeitsgruppe *Stauffers* mit Zwergschweinen [291], durch die quantitative Differenzierung der immunologischen Reaktion bei transplantierten Ratten unterschiedlicher Allogentität und differenter Transplantatlänge von *Thiede und Deltz* 1978 [299] sowie die Erforschung der charakteristischen Befunde der systematischen GVH-Krankheit (graft-versus-host-disease) durch *Monchik und Russell* 1970 [194] und *Cohen et al.* 1974 [46] sind grundsätzliche Erkenntnisse zur immunologischen Situation gewonnen worden. *Freston et al.* (1965) führten Azathioprin [228], *Grantzow* (1980) Cyclosporin zur Immunsuppression in die Transplantationsversuche ein [105].

Bisher sind acht humane Dünndarmtransplantationen vorgenommen worden. *Deterling* (1964) und *Alican et al.* (1969) haben Kinder nach Mesenterialthrombose bzw. Strangulations-bedingter Darmgangrän durch die Übertragung eines mütterlichen Ileumabschnittes bzw. eines Leichentransplantates behandelt [4, 65]. Die Überlebenszeit betrug nur wenige Stunden bzw. neun Tage. Schlechter präoperativer Allgemeinzustand und Transplantatnekrose verhinderten einen längeren Therapieerfolg. *Lillehei et al.* (1967), *Okumura et al.* (1968), *Olivier et al.* (1969) und *Fortner et al.* (1970) transplantierten Leichen- oder HLA-identischen Geschwisterdarm mit Überlebenszeiten von 12 Stunden bis zu 76 Tagen. Schock, ischämische Transplantatnekrose, Abstoßungskrise und Sepsis waren die Todesursachen [89, 175, 207, 209]. *Olivier, Alican, Fortner* und ihre Mitarbeiter hatten Azathioprin, Corticosteroide sowie Antilymphocytenglobulin zur Immunsuppression eingesetzt. *Cohen* hatte 1985 einer Patientin mit Gardner-Syndrom bereits unter Anwendung modernster Immunsuppressionsmethoden inclusive Cyclosporin A den Darm eines 10-jährigen Motorradunfallopfers transplantiert. Die Pa-

tientin starb am siebten Tag ohne Zeichen der GVHD, eine Blutgruppenunverträglichkeit hatte zu Hämolyse und Ikterus geführt. Das Transplantat war bei der Obduktion unauffällig [47].

Das wissenschaftliche Engagement gilt zur Zeit der Optimierung der Cyclosporin A-Therapie sowie der optimalen postoperativen Transplantatüberwachung. Cyclosporin A hat in Tierversuchsserien von *Grantzow* 1980 (Transplantation allogener Ratten, [105]), *Ricour et al.* 1981 (Transplantation allogener Schweine, [245]) und *Reznick et al.* 1982 (Transplantation allogener Hunde, [240]) die Überlebenszeiten von Transplantaten und Empfängern deutlich verlängert. *Harmel und Stanleys* Ratten lebten unter Cyclosporin A länger als ein Jahr bei histologisch unauffälligem Schleimhautmuster [117]. *Diliz-Perezs* Hunde überlebten >550 Tage (1984, [69]).

Deltz et al. (1982) zeigten die Vergleichbarkeit der Cyclosporin A-Gabe mit Transplantatbestrahlung (950 rad) oder mesenterialer Lymphadenektomie [62].

Die Überwachung des transplantierten Darmes soll frühzeitig Zeichen beginnender Abstoßung oder einer GVHD anzeigen. Hierzu wurden morphologische Untersuchungen durch Biopsien der ausgeleiteten Transplantatenden, Resorptionstests, Enzymmessungen und Kontraktilitätsuntersuchungen diskutiert (Zusammenfassung bei *Russ*, 1981, [249]). In jüngsten Studien fanden *Nordgren et al.* (1984) eine signifikant geringere Glucose-C¹⁴-Resorption bereits fünf Minuten nach Injektion bei in Abstoßung begriffenen Hundetransplantaten [202]. Ungeklärt ist, ob dies auch zu jedem Zeitpunkt des Abstoßungsprozesses Gültigkeit hat. *Billiar et al.* (1984) bevorzugten einen Maltose-Absorptionstest. Die hohe Maltase-Aktivität bewirkt ausreichend meßbare Glucosespiegel-Veränderungen, der Test prüft außer der schon früh beeinträchtigten Absorption auch die enzymatische Aktivität. Die Arbeitsgruppe erwartet von α_1 -Antitrypsin- und elektrischen

Widerstandsmessungen noch weitere Fortschritte [24]. Westphal und Müller-Ruchholtz (1985) erwogen zytologische (Gehalt an pre-Lymphoblasten und Lymphoblasten) und immunologische (Gehalt an OKT-3-, 4- und 8-positiven Lymphoblasten) Überwachungsmaßnahmen [327].

Zusammenfassend stellten Stauffer (1983) sowie Deltz und Thiede (1986) fest, daß die technischen Probleme der Dünndarmtransplantation gelöst sind, die Frage der notwendigen Transplantatlänge geklärt ist und geeignete Überwachungsmethoden zur Verfügung stehen [292, 63]. Postoperative Behandlungsschemata zur Unterdrückung von Abstoßung und GVHD sind ausgereift, klare Anforderungen an die Transplantathistokompatibilität formuliert [292]. Kirkman (1984) hält allerdings Fragen der langfristigen funktionellen und immunologischen Konsequenzen noch für ungeklärt [156].

4-5 Patienten/1 Million Einwohner sind als potentielle Transplantatempfänger anzusehen. Mit der totalen parenteralen Ernährung steht ein System bereit, diese Patienten nach ausgedehnten Dünndarmresektionen in eine ausreichend gute Ernährungssituation zu bringen, um einen großen abdominalen Eingriff durchführen zu können (Deltz und Thiede, 1986, [63]). In Anbetracht noch sehr kleiner Zahlen langüberlebender Tiere sieht Stauffer (1983) die Transplantation jedoch weiterhin als ultima ratio an [292].

2.7.5.2 Transplantation foetaler Darmgewebe

Zinzar et al. (1971) haben verschieden große Anteile der Intestinalanlage 17-20 Tage alter Mäusefeten in den Subkutanraum syngener, drei Wochen alter Tiere transplantiert. Makroskopisch bildeten sich zystische, Organ-ähnliche Strukturen, die durch Gefäßeinsprossungen vaskularisiert wurden und histologisch reife Schleimhaut mit Drüsen-, Bindegewebs- und lymphatischen Gewebsanteilen aufwiesen [344]. Leapman et al. (1974) beobachteten bei entsprechenden Rattenversuchen gute Entwicklung aller Darmwandschichten, zudem ein Längenwachstum des Transplantates proportional dem Wachstum des Empfängertieres, eine unidirektionale propulsive Peristaltik im foetalen Transplantat und bei der biochemischen Untersuchung ausgereifte Resorptionsfähigkeit für Kohlenhydrate, Aminosäuren und Fette bei normaler Lactase- und erniedrigter Maltase- und Sucrasekonzentration [168].

Die Kenntnis dieser Befunde führte Deutsch und Mitarbeiter (1973) zu dem Versuch, diese foetalen Darmanteile nach entsprechender Proliferation in die Kontinuität des Empfängerdarmes zu implantieren. End-zu-End-Implantationen und endständige Einleitungen in das Ileum mißlangen. Mit der End-zu-Seit-Einpflanzung als Bypass zum normalen Darm hatten sie 40 Tage nach der Übertragung des foetalen Gewebes Erfolg, resezierten nach weiteren 2-3 Wochen den ursprünglichen Darmanteil in diesem Abschnitt und konnten einige überlebende Tiere bis zu 92 Tagen beobachten. Sie führten die geringe immunologische Kompetenz des foetalen Gewebes und die Überflüssigkeit von Gefäßanastomosen durch die erst nach der Transplantation erfolgende Vaskularisierung als die entscheidenden

den Vorteile der foetalen Transplantation gegenüber der adulten Transplantation an [66].

Schwartz et al. (1985) implantierten foetale Rattendarmanteile in allogene Tiere unter Gabe von Cyclosporin A. 70% überlebten, hiervon zeigten 1/4 histologisch Zeichen der Abstoßung. Galaktose- und Glycinabsorption waren höher als bei syngen transplantierten Darmanteilen. DNA-Gehalt und Lactase-Aktivität entsprachen sich in beiden Gruppen, Maltase und Sucrase waren im Transplantat niedriger [264].

Aufgrund der vorliegenden experimentellen Ergebnisse diskutierten *Leapman et al.* (1974) und *Schwartz et al.* (1985) die klinische Anwendbarkeit dieser Methode als Alternative zur klassischen Transplantation.

3 Bisherige Versuche zur Bildung von Neomucosa

3.1 Neomucosa auf Serosa visceralis

Tierexperimentelle Versuche zur Bildung zusätzlicher, die resorptive Oberfläche vergrößernder sogenannter "Neomucosa" gehen zurück auf Erkenntnisse, die Anfang der 60er Jahre bei der Deckung traumatischer und experimenteller duodenaler Defekte und Fisteln gewonnen wurden.

Jones und Joergenson behandelten 1963 einen 5 x 7 cm großen Defekt in der Wand der Pars descendens des Duodenum nach der Resektion eines hier penetrierenden Colonkarzinoms, indem sie die freien Schnittländer des Defektes auf die Außenseite einer retrocolisch hochgezogenen Jejunumschlinge aufnähten. So wurde der Defekt ohne Gefahr der Stenosenbildung und ohne Duodenalresektion gedeckt. Bei der späteren Obduktion der an einer Aortenruptur verstorbenen Patientin zeigte sich die Anastomose intakt. Ein Mucosaüberzug der Serosa wurde nicht beschrieben [151].

Kobold und Thal (1963) widmeten dieser Problematik eine tierexperimentelle Studie. Bei Mischlingshunden entfernten sie Anteile der Duodenalwand von 1,5 x 3 cm und deckten die entstandenen Defekte durch das Aufnähen einer Jejunumschlinge wie *Jones und Joergenson* (1963) es beschrieben hatten. Nach 1-8 Wochen wurde das Ergebnis histologisch begutachtet. Ohne Zeichen der Obstruktion, der Anastomosensinsuffizienz oder einer Andauung der zur Deckung verwandten Serosa visceralis war nach einer Woche eine beginnende duodenale Schleimhautproliferation an den Rändern des Defektes, im restlichen Defekt fibroblastische und entzündliche Aktivität zu beobachten.

Nach zwei Wochen begann die Bildung von Drüsenepithel und das Einsprossen von Blutgefäßen, nach vier Wochen deckte unreifes Drüsenepithel den gesamten Defekt, durchsetzt von mitotisch aktiven Zellen als Zeichen weiterer Regeneration, und nach acht Wochen war zwar niedrigeres, aber sonst unauffälliges Duodenalepithel vollständig über die gesetzte Wunde proliferiert [159].

Zur gleichen Zeit schlossen *Wolfman et al.* (1964) aus der auffälligen Chronizität duodenaler Fisteln auf die Evasionstendenz der Mucosa. Sie prüften bei Hunden nach geringer Schleimhautevasion (akute Fistel) und nach viertägiger Kathetereinlage (chronische Fistel) den jejunalen Serosapatch. Die histologischen Befunde beider Gruppen entsprachen den Beobachtungen von *Kobold und Thal* (1963), eine Spätbegutachtung nach sechs Monaten zeigte eine auch in der Höhe normale Schleimhaut. Eine Andauung der Serosa durch sauren Magensaft wurde nicht beobachtet. Bei der Anwendung der Methode bei einer 62 jährigen Patientin mit chronischer Fistel im Bereich des Duodenums nach transduodenaler Sphincterotomie und Gallengangsexploration heilte der Duodenaldefekt komplikationslos ab [339].

Ballinger und Solanke (1968) verglichen bei zuvor vagotomierten Hunden Serosapatches der oben beschriebenen Form mit Deckungen mittels Omentum major oder mittels gefäßgestielten Darmwandabschnitten, bei denen die Mukosa auf dem Defekt zu liegen kam. Der Omentumpatch führte zur fibrösen Schrumpfung und Stenose, der Mukosapatch zeigte unauffällige Verhältnisse. Der Serosapatch war bei guten funktionellen Verhältnissen nach 2-4,5 Monaten mit Mukosa überwachsen. Fistelbildungen in das angrenzende Jejunum konnten durch die Verwendung resorbierbarer Nahtmaterialien verhindert werden [16].

Bei *Cywes* (1968) fand sich zwar nach sechs Wochen eine peptische Andauung der Serosa, nach 12 Wochen aber

ebenfalls lückenlose Mucosaregeneration über Defekte von 3,5 x 2 cm [53].

Binnington et al. führten diese Versuche in den 70er Jahren fort. Bei Mischlingshunden inzidierten sie die Jejunalwand auf 10-15 cm und deckten den Defekt durch Aufnähen auf die Serosa visceralis des Colon descendens. Der Serosaanteil der Darmwand war 1,5 cm breit. Nach Injektion von ^{14}C e in die Arteria mesenterica superior und ^{85}Sr in die Arteria mesenterica inferior konnte bei der histologischen Untersuchung nach 3-18 Wochen gezeigt werden, daß die Vaskularisation der gebildeten Neomucosa primär von der Colonserosa und erst später auch vom Jejunum ausgeht. Nach drei Wochen begann die Schleimhautproliferation über einem Granulationsgewebssbett mit vorwiegend die mitotische Aktivität anzeigenden Epithelien der Keimzellschicht, nach 18 Wochen enthielt nur das Defektzentrum noch Granulationsgewebe, Größe und Reife von Villi und Krypten nahmen zur Peripherie hin zu (1973, [25]).

In der Folge untersuchten die Autoren die Funktion der Neomucosa (1974). Aminopeptidase-, Maltase- und Lactaseaktivität entsprachen an isolierten Neomucosaexcidaten bei enzymhistochemischer und mikroskopischer Bestimmung der normalen Schleimhaut. Alkalische Phosphatase, Sucrase und Trehalase waren erniedrigt. Die Fähigkeit zur intrazellulären Aminosäure- und Glucosekonzentration und damit zur Resorption entsprachen der Norm [26].

Die Autoren überprüften den Effekt dieser Methode auf die Gewichtsentwicklung von Jungschweinen nach 75% Dünndarmresektion und konnten nach entsprechender Dekung von 16-45 cm langen Defekten durch Colonserosa ein deutlich besseres Wachstum der Versuchstiere beobachten, obwohl nach 25 Wochen der Darm der Kontrolltiere signifikant länger war (1975, [27]).

Gaton et al. (1980) versuchten durch eine weitere tierexperimentelle Studie den Einfluß der Resektion per

se und einer übermäßigen Proliferation der Umgebung des Serosapatches auszuschließen. Sie beobachteten bei Hunden eine Schleimhautproliferation, die nach vorangegangener Resektion ausgeprägter war als ohne Resektion, eine proliferative Umgebungsreaktion, die geringer war als die Proliferation im Defekt, einen normalen Enzymgehalt der Neomucosa und nach 30-50 Wochen eine Muscularis mucosae-Entwicklung im ehemaligen Defekt [94]. *Thompson et al.* (1984) zeigten bei Kaninchen, daß die Ausschaltung des mit Serosa gedeckten Defektes aus der Kontinuität die Proliferation und funktionelle Reifung der Schleimhaut fördert [303].

Nothiger und Mitarbeiter bildeten 1982 bei Ratten durch Faltung des Coekums eine 2-3 cm lange Röhre, an die sie proximal und distal das durchtrennte Ileum anastomosierten. Nach 6-12 Wochen war das "Interponat" dilatiert, enthielt in den anastomosennahen Bezirken zottenfreie, aber kryptenhaltige Mukosa und zentral Granulationsgewebe. Resorptionsuntersuchungen waren bei diesem Modell noch nicht durchgeführt worden [201].

3.2 Interposition demucosierter Colonsegmente

Norton et al. (1975) untersuchten die Proliferationsfähigkeit der Dünndarmmucosa über ein demucosiertes Coloninterponat. Sie pflanzten 10 und 20 cm lange Colonsegmente, bei denen sie zuvor die Mucosa abpräpariert hatten, in die Kontinuität des Ileums ein. Die Segmente schrumpften um 30-50%, bei den längeren Interponaten kam es zum Tod durch Obstruktion. Die kurzen Interponate waren nach sechs Wochen mit einer zottenfreien, nach 13 Wochen mit einer gereiften Schleimhaut überdeckt [203].

Watson et al. (1980) zeigten bei Interposition 10 cm langer demucosierter Colonsegmente, daß eine zuvor durchgeführte 85% Resektion die Proliferation nicht beschleunigt. Auch sie fanden eine Schrumpfung des Interponats, beobachteten nach vier Monaten eine auch intracellulär fortschreitende Reifung durch die elektronenmikroskopische Darstellung von glattem und rauhem endoplasmatischem Retikulum und Golgiapparaten, nach 6-8 Monaten eine völlige Schleimhautausreifung mit abnehmender Zahl teilungsaktiver Zellen, aber zentral auch vereinzelte Colonschleimhautinseln als Zeichen unvollständiger Demucosierung. Diese Inseln waren auch durch eine Vorbehandlung (Ischämie, dekonjugierte Gallensalze) nicht zu verhindern, Glutaraldehyd führte außer zur Entfernung der Inseln zur obstruktiven Schrumpfung, und Kollagenase und Hyaluronidase hemmten die anschließende Proliferation [321].

3.3 Neomucosa auf Kunststoffinterponaten

Harmon et al. (1979) verwandten Dacron-Gefäßprothesen-Material zur Deckung 7 x 1 cm großer Dünndarmdefekte bei Kaninchen. Bei größeren Defekten verstarben die Tiere. Nach drei Wochen war die Außenseite dieser Patches von Darmwandgewebe bedeckt, nach zwei Monaten war das Prothesenmaterial nur noch randständig adhärent, histologisch fand sich außerhalb eine vollständige Darmwand mit unreifer Mucosa, Muscularis und Serosa. Nach drei Monaten waren alle Prothesen abgestoßen und lagen frei intraluminal. Die Neomucosa zeigte elektrophysiologisch normale Gewebswiderstände, leicht verringerte transmucosale Potentialdifferenzen und gute, aber etwas weniger aktive Transportmechanismen [118].

Watson et al. (1980) interponierten Gore-tex-Prothesen (Polytetrafluoroethylen) von 4-5 cm Länge, 1,4 cm Durchmesser und einer Porengröße von 30 bzw. 90 µm. Kein Schleimhautwachstum konnte auf den Prothesen mit 30 µm Porengröße beobachtet werden. Auf Transplantaten mit 90 µm Porengröße konnte nur in einem Fall und nur nach vorheriger Darmresektion eine Schleimhautinvasion von 5 mm beobachtet werden. *Watson* und Mitarbeiter (1980) hielten aufgrund dieser eigenen Befunde eine Anwendung von prothetischem Material bei Kurzdarmspatienten nicht für sinnvoll [321].

3.4 Neomucosa auf lyophilisierter Dura

Vier Wochen nach 90% Dünndarmresektion setzten *Fap-
pis* et al. (1986) bei Hunden einen experimentellen anti-
mesenterialen Jejunum- oder Ileumdefekt und deckten die-
sen anschließend durch lyophilisierte Dura. Nach einem
solchen Jejunumpatch verstarben die meisten Tiere an ei-
ner funktionellen Obstruktion. Bei den übrigen Tieren
war der Durapatch nach acht Wochen mit Schleimhaut
gedeckt, nach 14 Wochen war die Mucosa gereift und nach
16 Wochen zeigte sich eine deutliche Regeneration der
Muscularis mucosae. Gegenüber den Kontrolltieren hatten
die Tiere mit Durapatch eine signifikant größere Länge
und Weite des Darmes sowie verzögerten Transit, die Ge-
wichtszunahme differierte bei standardisierter Nahrungs-
zufuhr nur geringer [213].

3.5 Neomucosa auf demucosiertem Magenschlauch

Die Bildung einer schlauchförmigen Struktur aus der großen Kurvatur des Magens geht auf *Jianu* (1914) zurück, der diesen Magenschlauch als Oesophagusersatz verwandte [150]. *Heimlich* überblickte 1966 bereits eine größere Zahl von Publikationen und erfolgreichen klinischen Anwendungen dieser Methode [124].

Gerwig und Ghaphery (1963) schalteten bei Hunden einen großen Anteil des Darmes (mittleres Duodenum bis mittleres Colon transversum) durch eine Thiry-Vella-Fistel (Ausleitung eines Darmabschnittes über zwei Stomata bei End-zu-End-Anastomose des oralen mit dem aboralen Restdarm) aus. Der End-zu-End-Anastomose in der Kontrollgruppe stand in der Versuchsgruppe die Interposition eines 7,5 cm langen anisoperistaltischen Schlauches, der aus der großen Kurvatur des Magens gebildet worden war, gegenüber. Überlebenszeit und postoperativer Gewichtsverlust waren durch diese Methode deutlich positiv beeinflusst [98].

Walter et al. (1985) bildeten bei deutschen Hauschweinen aus der großen Kurvatur des Magens einen 10 x 25 cm großen Schlauch, nachdem die Mucosa entfernt worden war, und schalteten diesen Schlauch isoperistaltisch in eine ausgeschaltete Dünndarmschlinge ein, die täglich über die Stomata gespült wurde. Nach acht Wochen durchzogen Schleimhautstraßen, unterbrochen von Granulationsgewebsinseln, das gesamte Transplantat, nach 10 Wochen war die Auskleidung komplett und makroskopisch unauffällig. In 30% der Fälle war es zu einer obstruierenden Anastomosenschrumpfung gekommen, die aufbougiert werden konnte. Histologische Untersuchungen oder Resorptionstests lagen nicht vor [317].

3.5 Neomucosa auf gestielten Bauchmuskellappen (Serosa parietalis)

Lillemoe und Mitarbeiter (1982) deckten bei Kaninchen 5 cm lange Ileum-Inzisionen mit 2 x 6 cm großen, von der Arteria epigastrica inferior versorgten, gestielten Lappen aus der Rektusmuskulatur. Bei 70% Überlebensquote zeigte sich histologisch nach zwei Wochen eine einschichtige Epithelproliferation auf Granulationsgewebe mit Einsprossungen von Mesenchym, nach vier Wochen unreife Villistrukturen mit vielen mitotisch aktiven Zellen sowie einer beginnenden Muscularis mucosae-Bildung und nach 8-12 Wochen reife Schleimhaut und eine gut entwickelte Schleimhautmuskelschicht. Elektronenmikroskopisch waren die Villi verplumpt, zeigten jedoch bei elektrophysiologischer Untersuchung Normalwerte für Potentialdifferenz, Leitfähigkeit, Gewebewiderstand und Absorptionsfähigkeit für Glucose und für Gallensäuren [176].

Thompson et al. (1984) verglichen bei identischem Versuchsaufbau den gestielten Bauchmuskelpatch mit dem Colonserosapatch. Während die histologischen Befunde und die Werte für die Glucoseabsorption deckungsgleich waren, hatte der Muskelpatch deutliche Vorteile im Enzymgehalt, der hier den Kontrollwerten normaler Mucosa entsprach, während der Colonpatch signifikant erniedrigte Aktivitäten zeigte [304].

Tab. 13 faßt die wichtigsten Befunde der Neomucosa-studien zusammen.

Tab. 13:

Neomucosabildung

Autor	Jahr	Tiere	Patchmaterial	Patchgröße	Histologie und Ergebnisse
Kobold	1963	Hunde	Jejunumserosa	1,5x3 cm	1Wo; beg. Schleimhautprolif. am Rand 2Wo; Drüsenbildung, Gefäßeingussung 4Wo; gedeckt mit unreifem Drüsenepithel 8Wo; reifes, niedriges Epithel # Obstruktion, # Andauung Überleben: 10/10 (100 %)
Wolfman	1964	Hunde	Jejunumserosa	2x3 cm	4Wo; meist einreihiges Epithel 7Wo; gedeckt, Schleimhaut niedrig 4Mo; reife Schleimhaut, Höhe 2/3 6Mo; Schleimhaut normaler Höhe # Obstruktion, # Andauung Überleben: 22/22 (100 %)
Ballinger	1968	Hunde	Jejunumserosa Omentum major Jejunummucosa		2Mo; gedeckt (Exitus: 0/13) Schrumpfung und Stenose (Ex: 2/6) kein auffälliger Befund (Ex: 1/6) Überleben: 22/25 (88 %)
Cywes	1968	Hunde	Jejunumserosa	2x3,5 cm	6Wo; peptische Andauung der Serosa 3Mo; lückenlose Mucosa Überleben: keine Angaben

Forts. Tab. 13

Autor	Jahr	Tiere	Patchmaterial	Patchgröße	Histologie und Ergebnisse
Binnington	1973	Hunde	Colonserosa	10-15x1,5-3 cm	3Wo; beg.Schleimhautprolif.am Rand Überleben: 7/8 (87,5 %)
	1974	Hunde			4Mo; reife Villi am Rand, zentr.Defekt Vaskularisation von Serosa aus 9Mo; Restdefekt von 1x0,1 cm, Enzyme + Aminosäure- und Glucoseabsorption + Überleben: 4/4 (100 %)
	1975	Schweine	Colonserosa	16-45x1,5-3 cm	5Mo; Restdefekt mit Ulcerationen Ø Darmlängenzuwachs, Ø Dilatation, Darmdurchmesser ↑, Gewicht ↑ Überleben: 7/8 (87,5 %)
Gaton	1980	Hunde	Colonserosa	8-12x3-4 cm	8Wo; Neomucosa, zentr. Defekte 10Mo; ulc.Restdefekte, Muscularis mucosae + Mucosa enzymhistochemisch + Überleben: 54/66 (81,8 %)
Nöthiger	1982	Ratten	Coecumserosa-tunnel	Länge 2-3 cm	6Wo; peripher Krypten, zentr. Defekte 3Mo; zunehmende Deckung, Tunnel dilatiert Überleben: 10/14 (71,4 %)

Forts, Tab. 13

Autor	Jahr	Tiere	Patchmaterial	Patchgröße	Histologie und Ergebnisse
Norton	1975	Hunde	demucosierte Colonsegmente	Länge 10-20cm	Schrumpfung um 30-50% 6Mo; zottenfreie Schleimhaut 3Mo; reife Schleimhautstraßen Überleben: 22/25 (88 %)
Watson	1980	Hunde	demucosierte Colonsegmente	Länge 10 cm	Schrumpfung 4Mo; intrazelluläre Reifung 8Mo; Schleimhautauskleidung komplett bis auf kleine Colomucosainseln Überleben: 34/34 (100 %)
Harmon	1979	Kaninchen	Dacron	7x1 cm	3Wo; Außenseite Mucosa-bedeckt 2Mo; volle Darmwand, unreife Mucosa 3Mo; Dacron in's Lumen abgestoßen Mucosa elektrophysiologisch gut Überleben: 7/8 (87,5 %)
Watson	1980	Hunde	Gore-tex	Länge 4-5 cm Ø 1,4 cm	bei Porengröße 30 µm kein Wachstum bei Porengröße 90 µm 5mm Mucosarand Überleben: 9/10 (90 %)
Pappis	1986	Hunde	lyophilisierte Dura	3-8x2,2 cm	2Mo; Schleimhautdeckung 3Mo; Mucosa reif 4Mo; Muscularis mucosae + Überleben: 17/28 (60,7 %)

Forts, Tab. 13

Autor	Jahr	Tiere	Patchmaterial	Patchgröße	Histologie und Ergebnisse
Gerwig	1963	Hunde	denucosierter Magenschlauch	Länge 7,5 cm	Überlebenszeit † postop, Gewichtsverlust † Überleben: 4/17 (23,5 %)
Walter	1985	Schweine	denucosierter Magenschlauch	10x25 cm	8Wo: Schleimhautstraßen, 2/3 gedeckt 3Mo: völlig bedeckt z.T. Anastomosenengen Überleben: 10/10 (100 %)
Lillemoe	1982	Kaninchen	gestielter Bauchmuskel- lappen	5x1 cm	2Wo: einsch.Epithel, beg. Villi 4Wo: voll bedeckt, Villi unreif 8Wo: reife Villi, komplette Musc.muc. elektrophysiologisch gut Überleben: 20/27 (74 %)
Thompson	1984	Kaninchen	gestielter Bauchmuskel- lappen Colonserosa	5x2 cm	2Wo: Einwachsen am Rand 4Wo: fast komplett bedeckt 8Wo: reife Villi, Musc. muc. +, Enzyme + Histo w.o., Enzyme deutlich schlechter 2x erhebliche Dilatationen überleben: 42/45 (93,3 %)

4. Eigene Tierexperimente

4.1 Material und Methode

4.1.1 Versuchstiere

Die Versuche wurden an Ratten des Stammes Wistar (Fa. Thomae, Biberach) durchgeführt. Insgesamt sind 100 Tiere nach verschiedenen Operationstechniken operiert worden (siehe Abschnitt 4.1.4/5). Postoperativ und für die gesamte Beobachtungszeit wurden sie alleine oder zu zweit in Käfigen von 42 x 28 x 14 cm gehalten (Abb. 7). Die Ernährung erfolgte mit Wasser und handelsüblichem Trockenfutter, die Tiere hatten auch prä- und postoperativ jederzeit freien Zugang zu Nahrung und Flüssigkeit.

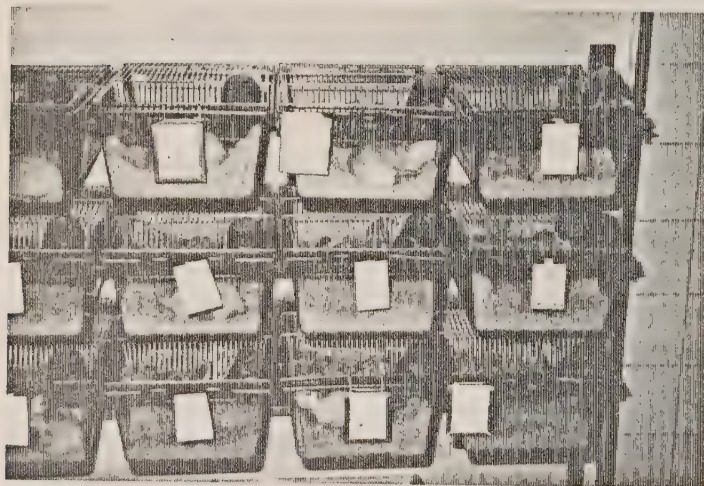


Abb. 7: Käfige zur Einzelhaltung in der postoperativen Phase

4.1.2 Labor und Instrumentarium

Für die Durchführung der Operationen stand ein tier-experimentelles Versuchslaboratorium zur Verfügung. Der Arbeitsplatz war mit einer Sauerstoffflasche, einer Tisch- und eine Operationsfeldleuchte sowie einem Koagulator (Modell GK 4, Aesculap, Tuttlingen) ausgestattet (Abb. 8).



Abb. 8: Das Tierversuchslaboratorium

Das Instrumentarium umfaßte Tuchklemmen, stumpfe Klemmen, kleine Bauchhaken, große und kleine Fadenklemmen, verschiedene Scheren und Pinzetten, Nadelhalter, Skalpell, dazu große und kleine Kompressen sowie Wattestäbchen. Für die Narkose wurde Narkoseäther (Fa. Hoechst AG) verwandt. Augensalbe zur Konjunktivitisprophylaxe, Desinfektions- und Wundspray kamen zur Anwendung. Als Nahtmaterial wurde für alle Darmnähte resorbierbares Polyglactin der Stärke 7x0 (Vicryl® RB-2, Ethicon) und für den Bauchwandverschluß ebenfalls resorbierbares monofiles Polydioxanon der Stärke 3x0 (PDS® RB-1, Ethicon) genommen (Abb. 9).

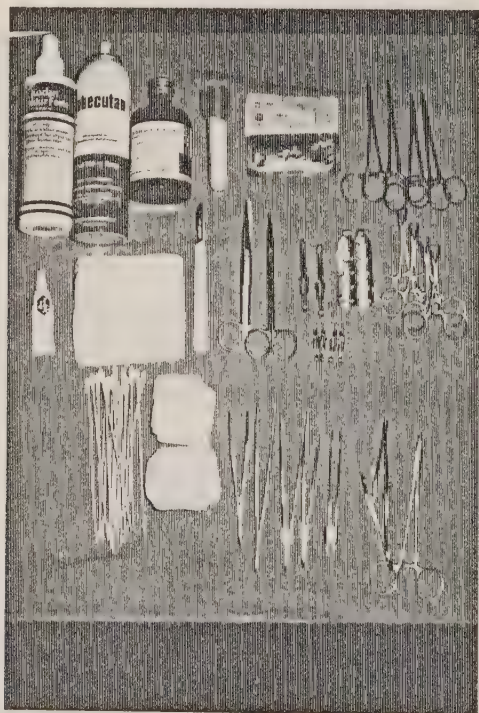


Abb. 9: Das Instrumentarium

Die Instrumente wurden zunächst nicht sterilisiert, später wurde regelmäßig eine Sterilisation vorgenommen.

Zur Narkoseeinleitung stand ein rundes Glasgefäß mit Zwischenboden zur Verfügung (Abb. 10).

Die postoperative Überwachung erfolgte im Tierstall.



Abb. 10: Narkosegefäß und Maske

4.1.3 Narkose

Zur Einleitung der Narkose wurden einige mit Äther getränkte Papiertücher in das Glasgefäß gelegt. Dann wurde das Tier in das Glasgefäß gesetzt und durch die Einatmung des Äthers in ca. 1 min narkotisiert. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mittels einer mit Äther-getränktem Mull versehenen Trichtermaske, die man je nach gewünschter Tiefe der Narkose unterschiedlich weit über die Schnauze des Tieres schieben konnte. Die benötigte Äthermenge entsprach Erfahrungswerten und betrug je ca. 4 ml für die Einleitung und die Dauernarkose. Zum Schutz vor einer Äther-induzierten Konjunktivitis wurden die Augen der Tiere durch die Auftragung von Augensalbe geschützt.

4.1.4 Operations- techniken

Nach Einleitung der Narkose wurde das Tier im Operationsbereich rasiert, gewogen, in Rückenlage auf ein abgedecktes Korkbrett gelegt und an den Extremitäten mittels Gummibändern fixiert. Nach Desinfektion erfolgte die Eröffnung der Bauchhöhle vom Schaufelknorpel des Sternum bis in die suprapubische Region. Zur Orientierung und zum Ausschluß von Fehlbildungen wurde der gesamte Darm exploriert und eine möglichst stuhlfreie Darmschlinge im Bereich 5 cm distal des Pylorus bis 5 cm proximal des ileocecalen Übergangs ausgewählt. Die rechte Bauchwand wurde nun mit stumpfen Klemmen gefaßt und die mit dem Peritoneum parietale bedeckte Innenseite dargestellt. Es erfolgte über 3-4 cm die paramesenteriale Anheftung der ausgesuchten Dünndarmschlinge

an die laterale Bauchwand mit fortlaufender Naht (Vicryl® 7x0) in einem Abstand von ca. 2-3 cm zum Wundrand (Abb. 11 und 12).



Abb. 11: Die Darmschlinge wird paramesenterial an die Bauchwandinnenseite angenäht

Entlang dieser Naht wurde die Schlinge eröffnet und der freie Schnitttrand ebenfalls fortlaufend 1 cm weiter ventral an die Bauchwandinnenseite adaptiert (Abb. 13-15).

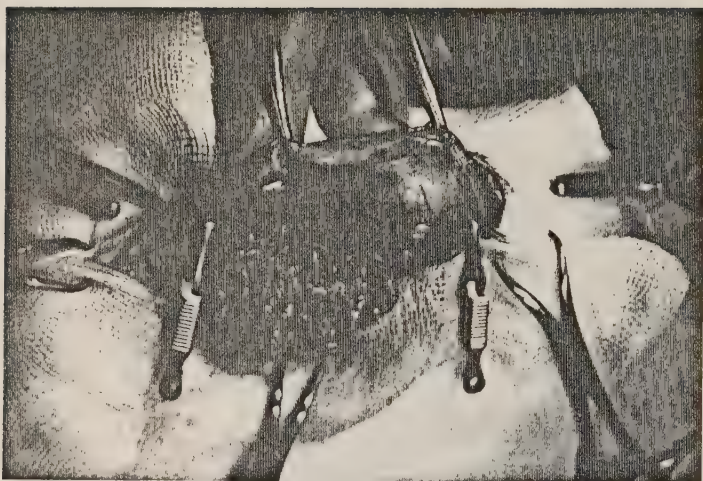


Abb. 12: Die erste Nahtreihe ist fertiggestellt



Abb. 13: Die Darmschlinge ist eröffnet, die mattglänzende Schleimhaut gut sichtbar



Abb. 14: Der freie Schnitttrand ist zur Hälfte an die innere Bauchwand adaptiert



Abb. 15: Der Peritonealtunnel ist fertiggestellt

Durch eine seromusculäre Nahttechnik kam es zu einer Inversion des Schleimhautrandes. So entstand ein ovaler Darmwandbezirk von ca. 4 x 1 cm aus peritoneal gedeckter Bauchwand, dem sogenannten "Peritonealtunnel" (Abb. 16).

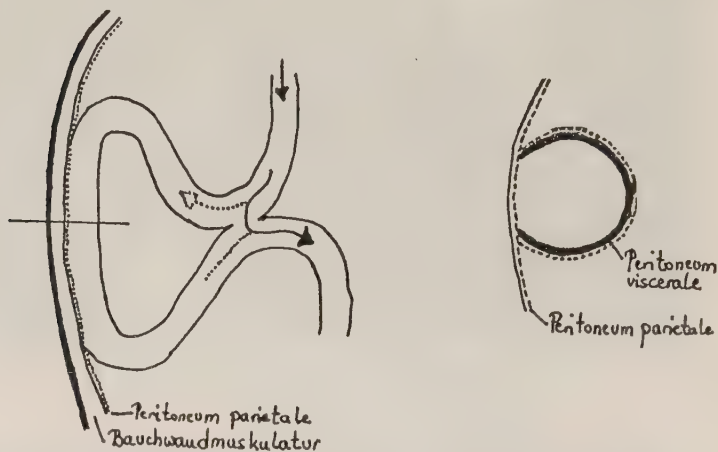


Abb. 16: Schematische Darstellung des Peritonealtunnels in Aufsicht und Querschnitt

In einer späteren Phase der Experimente schaltete eine Braun'sche Anastomose die an die Bauchwand genähte Darmschlinge aus der Kontinuität des Darmes aus, damit der Peritonealpatch nicht uneingeschränkt von den Faeces passiert wurde. Hierzu wurden die zu- und abführende Schlinge je 2 cm proximal bzw. distal des Peritonealtunnels gefaßt, auf ca. 1,5 cm aneinander genäht und nach paralleler Inzision die beiden freien Schnitttränder adaptiert (Abb. 17 und 18).

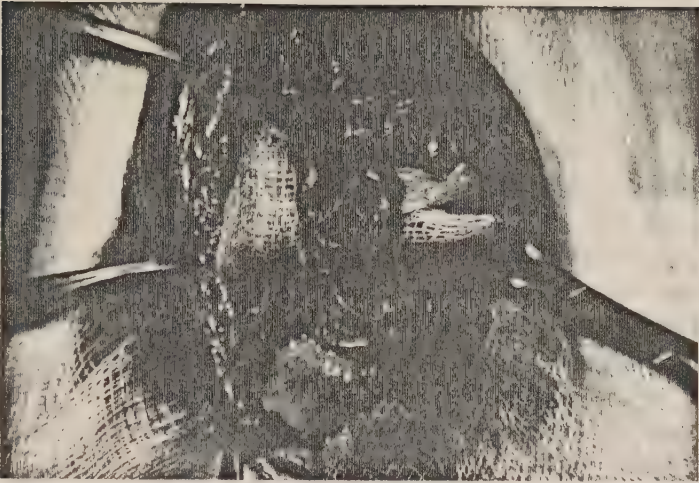


Abb. 17: Zuführender (oben) und abführender (unten) Schenkel des Peritonealtunnels sind an einer Seite adaptiert und eröffnet

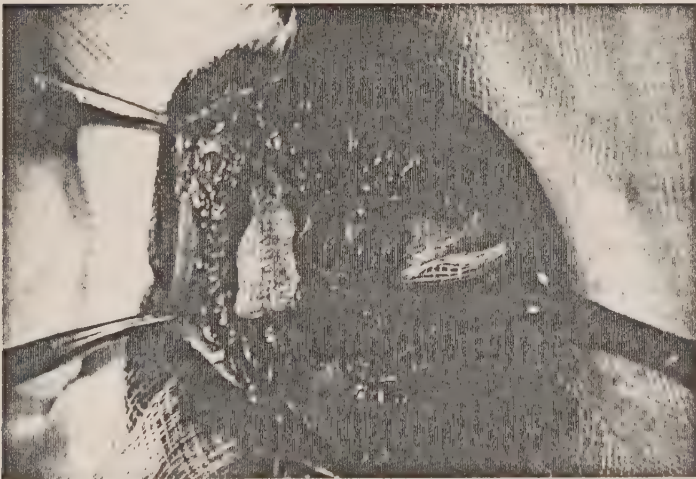


Abb. 18: Die Braun'sche Anastomose ist fertiggestellt

In der ersten Phase orientierender Experimente wurden einzelne Tiere nach modifizierten oder alternativen Methoden operiert. End-zu-End-Anastomosen von Dünndarm und Dickdarm zur Einübung der mikrochirurgischen Technik, zweischichtige Peritonealtunnelnähte zum Schutz gegen Nahtinsuffizienzen und Implantationen von demucosiertem Dünndarm - als Rohr um einen kleinen Katheter geformt - in das Peritoneum wurden durchgeführt. Eine Gruppe von Tieren erhielt eine Ausschaltung des Peritonealtunnels mittels Roux-Y-Anastomose mit End-zu-Seit-Anastomose der proximal des Tunnels abgesetzten Schlinge in den abführenden Tunnelschenkel. Bei zwei Tieren wurde der Darmwanddefekt durch einen Kunststoffpatch gedeckt.

Der Verschuß der Bauchhöhle erfolgte zweischichtig mit fortlaufender 3x0-PDS®-Naht. Wundspray sicherte die Naht gegen das Aufbeißen durch das Tier.

Die Operationen wurden teils mit dem bloßen Auge, teils unter Lupenbrillenvergrößerung um den Faktor sechs durchgeführt.

4. 1. 5. Studienprotokoll

Die Tiere waren in drei Hauptgruppen eingeteilt:

- A) Vorversuche zur Orientierung über die mikrochirurgische Technik und die möglichen Operationsmethoden.
- B) Anlage eines Peritonealtunnels wie in Abschnitt 4.1.4 beschrieben, keine Ausschaltung durch eine Braun'sche Anastomose.
- C) Anlage eines Peritonealtunnels und Ausschaltung der verwandten Schlinge durch die Braun'sche Anastomose.

Die Sektion der Tiere der Gruppe A erfolgte teils zur makroskopischen Überprüfung der Anastomosenverhältnisse, teils auch zur mikroskopischen Untersuchung. Die Sektionstermine waren nicht festgelegt.

Die Tiere der Gruppe B wurden nach fünf Wochen (Gruppe B - I), nach drei Monaten (Gruppe B - II) und nach sechs Monaten (Gruppe B - III) obduziert und zur Beurteilung der Schleimhautproliferation über den peritonealen Wandabschnitt histologisch untersucht. Weitere Tiere dieser Gruppe leben noch (Gruppe B - IV).

Die Tiere der Gruppe C wurden im Mittel nach vier Wochen (Gruppe C - I), nach sechs Wochen (Gruppe C - II) und nach acht Wochen (Gruppe C - III) seziiert und der mikroskopischen Untersuchung unterzogen. In dieser Gruppe leben ebenfalls noch einige Tiere (Gruppe C - IV).

Die nachfolgenden Tabellen geben eine Übersicht über die Gruppen, Geschlecht, Gewicht und Überlebenszeit der Tiere sowie die angewandten Methoden.

Tab. 14 Gesamtübersicht

100 Tiere, Gewicht 160 - 580 g, Gewicht Ø 301 g
- 73 männliche, Gewicht Ø 324 g
- 27 weibliche, Gewicht Ø 244 g

Tab. 15 Gruppe A

25 Tiere, Gewicht 160 - 520 g, Gewicht Ø 320 g
- 18 männliche, Gewicht Ø 346 g
- 7 weibliche, Gewicht Ø 259 g

davon:	16x intra- und perioperativer Exitus
	1x Exitus durch Ileus
	1x Exitus ungeklärt
	3x Sectio ohne Histologie
	3x Sectio mit Histologie
	1 Tier lebt

Operationsletalität: 60%

Gesamtletalität: 72%

(Fortsetzung Tab. 15)

<u>Tier Nr.</u>	<u>ÜLZ/Tg.</u>	<u>Ursache/Exitus</u>	<u>OP-Methode</u>
1	5	periop.	Dünnd.-Anastomose
2	198	ungeklärt	demuc. Dünnd. +Colon
3	lebt		Dünnd. +Kath. +Perit
4	3	periop.	Dünnd. +Kath. +Perit
5	-	intraop.	Colonanastomose
6	1	periop.	Dünnd. +Kath. +Perit
7	-	intraop.	Colonanastomose
8	9	Ileus	Dünnd. +Kath. +Perit
10	96	Sectio	Colonanastomose
11	2	periop.	Colonanastomose
13	4	periop.	Dünnd.-Anastomose
19	86	Sectio	Colonanastomose
22	-	intraop.	Narkosezwischenf.
27	151	Sectio	Dünnd.-Anastomose
29	2	periop.	zweischichtige Tunnelnaht
31	1	periop.	zweisch. Naht
42	-	intraop.	Narkosezwischenf.
54	2	periop.	Peritonealtunnel (PT)+Roux-Y-Anast.
55	105	Histol.	PT + Roux-Y
56	1	periop.	PT + Roux-Y
57	1	periop.	PT + Roux-Y
58	1	periop.	PT + Roux-Y
59	1	periop.	PT + Roux-Y
88	56	Histol.	PT + Kunststoff
92	42	Histol.	PT + Kunststoff

Tab. 16

Gruppe B

36 Tiere, Gewicht 180 - 580 g, Gewicht Ø 327 g
- 32 männliche, Gewicht Ø 330 g
- 4 weibliche, Gewicht Ø 300 g

davon: 13x perioperativer Exitus
 4x Exitus durch Ileus
 1x Exitus ungeklärt

1 Tier Gruppe B - I
4 Tiere Gruppe B - II
4 Tiere Gruppe B - III
9 Tiere leben, Gruppe B - IV

Operationsletalität: 36%

Gesamttletalität: 50%

- Gruppe B - I

1 Tier, Gewicht 300 g, männlich,
histologische Untersuchung nach 34 Tagen

- Gruppe B - II

4 Tiere (alle männlich), Gewicht 340 - 530 g, Ø 390 g
histologische Untersuchung nach 79 - 106 Tagen,
im Mittel nach 88 Tagen

- Gruppe B - III

4 Tiere (alle männlich), Gewicht 335 - 400 g, Ø 361 g
histologische Untersuchung nach 164 - 200 Tagen,
im Mittel nach 176 Tagen

- Gruppe B - IV

9 Tiere (alle männlich), Gewicht 200 - 490 g, Ø 300 g

(Fortsetzung Tab. 16)

<u>Tier Nr.</u>	<u>ÜLZ/Tg.</u>	<u>Exitus/Ursache</u>
34, 37, 47, 52, 53	1	perioperativ
15, 33, 40, 44, 49	2	perioperativ
20, 24, 46	3	perioperativ
14	6	Ileus
28	12	Ileus
25	16	Ileus
50	20	Ileus
9	34	Histologie (B - I)
17	79	Histologie (B - II)
16	80	Histologie (B - II)
12	88	Histologie (B - II)
43	106	Histologie (B - II)
23	164	Histologie (B - III)
21	166	Histologie (B - III)
18	173	Histologie (B - III)
39	200	Histologie (B - III)
32	281	ungeklärt
26, 30, 35, 36, 38, 41, 45, 48, 51		leben (B - IV)

Tab. 17

Gruppe C

39 Tiere, Gewicht 164 - 520 g, Gewicht Ø 271 g
- 23 männliche, Gewicht Ø 305 g
- 16 weibliche, Gewicht Ø 228 g

davon: 10x perioperativer Exitus

5 Tiere Gruppe C - I
5 Tiere Gruppe C - II
8 Tiere Gruppe C - III
11 Tiere leben, Gruppe C - IV

Operationsletalität: 25%

Gesamtletalität: 25%

- Gruppe C - I

5 Tiere, Gewicht 235 - 300 g, Gewicht Ø 261 g
- 3 männliche, Gewicht Ø 248 g
- 2 weibliche, Gewicht Ø 280 g

histologische Untersuchung nach 24 - 29 Tagen,
im Mittel nach 27 Tagen

- Gruppe C - II

5 Tiere, Gewicht 213 - 415 g, Gewicht Ø 289 g
- 3 männliche, Gewicht Ø 331 g
- 2 weibliche, Gewicht Ø 226 g

histologische Untersuchung nach 42 - 44 Tagen,
im Mittel nach 43 Tagen

- Gruppe C - III

8 Tiere, Gewicht 200 - 360 g, Gewicht Ø 279 g
- 7 männliche, Gewicht Ø 283 g
- 1 weibliches, Gewicht Ø 260 g

histologische Untersuchung nach 49 - 62 Tagen,
im Mittel nach 57 Tagen

(Fortsetzung Tab. 17)

- Gruppe C - IV

11 Tiere, Gewicht 178,- 520 g, Gewicht Ø 265 g
 - 3 männliche, Gewicht Ø 387 g
 - 8 weibliche, Gewicht Ø 220 g

<u>Tier Nr.</u>	<u>ÜLZ/Tg.</u>	<u>Exitus/Ursache</u>
63, 64,		
66, 67	1	perioperativ
61, 73,		
80, 89	2	perioperativ
90	3	perioperativ
93	24	Histologie (C - I)
86, 87,		
91	28	Histologie (C - I)
85	29	Histologie (C - I)
69, 81	42	Histologie (C - II)
79, 83	43	Histologie (C - II)
68	44	Histologie (C - II)
97	49	Histologie (C - III)
77, 78	56	Histologie (C - III)
76, 95	57	Histologie (C - III)
94	58	Histologie (C - III)
75	60	Histologie (C - III)
74	62	Histologie (C - III)
60, 62,		
65, 70,		
71, 72,		
82, 84,		
98, 99,		
100		leben (C - IV)

4.2. Ergebnisse

4.2.1. Postoperative Verläufe

Am Ende der Operation wurden die Tiere in ihre Käfige verbracht und hatten jederzeit freien Zugang zu Nahrung und Wasser. Allgemeinzustand und Freßverhalten der Tiere wurde registriert.

Alle Tiere mit unkompliziertem postoperativen Verlauf waren bereits am ersten postoperativen Tag munter, zeigten ein normales Bewegungsausmaß im Käfig und nahmen Wasser und Nahrung auf. Das Fell war glatt und glänzend, die Augen klar. Am 2.-3. Tag konnte meist der erste, durch die intraoperative Darmeinblutung noch schwarz gefärbte, jedoch immer geformte Stuhl registriert werden, der Stuhl normalisierte sich in wenigen Tagen auch farblich. Die Wundheilung war bei diesen Tieren ungestört. Die aufgenommenen Nahrungsmengen entsprachen der Norm.

Tiere mit perioperativen Problemen fielen bereits am ersten postoperativen Tag durch Inaktivität, struppiges Fell, trübe Augen und Freßunlust auf. Der Bauch war meist gebläht. Relaparotomien erbrachten teilweise die Diagnose einer Nahtinsuffizienz mit diffuser Peritonitis. In einem Fall war eine Invagination fernab der Operationsstelle die Ursache. Bei einigen Tieren konnten keine faßbaren Ursachen gefunden werden, hier war die Operation möglicherweise selbst - passagere Ätherüberdosierungen, dadurch notwendige Reanimationen, hoher Blutverlust, lange Narkosezeit - Auslöser des schlechten Verlaufes. Von diesen Tieren überlebte keines die Relaparotomie. Post exitum eröffnete Tiere zeigten das gleiche Spektrum früh-postoperativer Probleme.

Tiere, die wegen eines Ileus verstarben, waren zunächst mehrere Tage unauffällig in Nahrungsaufnahme,

Verhalten und Aspekt. Die Obduktion zeigte massiv erweiterte, stuhlgefüllte Darmschlingen proximal der Anastomosenregion und einen fast leeren distalen Darmabschnitt. Verläufe bis zu 20 Tagen belegten erneut die hohe Widerstandskraft der Tiere.

Die überlebenden Tiere wurden zu den in den Tabellen 15-17 bezeichneten Sektionsterminen mittels Narkoseäther ad exitum gebracht, das Fell von der Bauchmuskulatur abpräpariert (Abb. 19), anschließend der Peritonealtunnel mit dem bedeckenden Bauchmuskelanteil sowie den vor- und nachgeschalteten Anastomosen entfernt (Abb. 20 und 21). Zur Injektion von 2 ml Formaldehyd 10% wurden hierauf die Darmenden des Präparates ligiert (Abb. 22), das Präparat injiziert, auf einem kleinen Korkstück fixiert, zur Fixierung ganz in Formaldehyd 10% eingelegt und histologisch untersucht.



Abb. 19: Vorbereitung zur Sektion, das Fell ist abpräpariert.



Abb. 20: Der komplette Situs mit Peritonealtunnel



Abb. 21: Der Peritonealtunnel und die Braun'sche Anastomose sind dargestellt

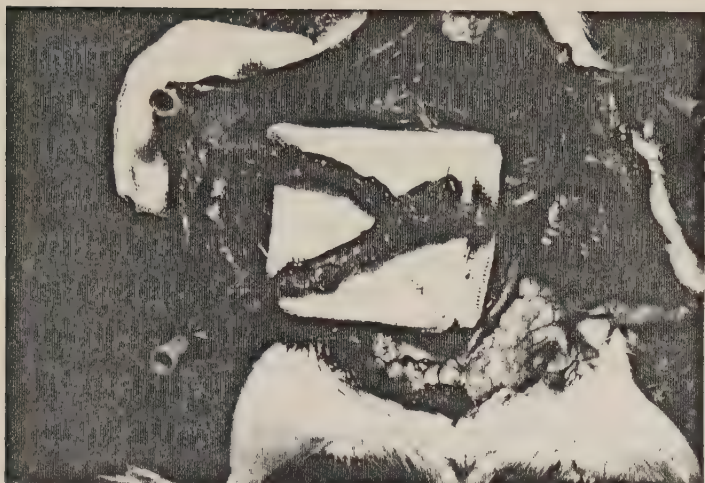


Abb. 22: Zu- und abführender Dünndarmschenkel zur Braun'schen Anastomose sind abgetrennt

- Gruppe A: Die Vielzahl orientierender Operationsmethoden in dieser Gruppe erklärt die hohe Operationsletalität von 60%. Vier Tiere verstarben intraoperativ, sechs mit End-zu-End-Anastomosen oder mit zweischichtiger Peritonealtunnelnaht wegen Anastomoseninsuffizienzen, drei mit der Implantation von demucosiertem Dünndarm in das Peritoneum ebenso ungeklärt wie fünf Tiere mit einer Roux-Y-Anastomose. Die Gesamtletalität betrug 72%.

Ein Tier mit kürzerem Dünndarm-Katheter-Implantat lebt noch. Drei Tiere mit End-zu-End-Anastomosen des Colon wurden makroskopisch untersucht. Ein Tier mit Roux-Y-Anastomose wurde nach 105 Tagen histologisch untersucht und auch die beiden Tiere mit dem Kunststoffgedeckten Peritonealtunnel wurden der feingeweblichen Untersuchung unterzogen.

- *Gruppe B:* Bei 13 perioperativ verstorbenen Tieren dieser Gruppe standen Insuffizienzen der langen Peritonealtunnelnähte im Vordergrund. Bei einem Tier lag eine Invagination vor. Vier Tiere starben nach 6-20 Tagen unter dem Bild eines Ileus bzw. Subileus. Die Operationsletalität lag bei 36%, die Gesamtletalität in dieser Gruppe bei 50%.

Alle anderen Tiere wurden nach komplikationslosem Verlauf entsprechend dem Gruppenprotokoll seziiert und zur histologischen Untersuchung aufbereitet.

- *Gruppe C:* Nur 10 perioperative Todesfälle dieser zuletzt operierten Tiere, geringere Operationsletalität und kein Ileus waren Folgen fortgeschrittener Operationserfahrung, zumal in dieser Gruppe durch die Braun'sche Anastomose eine weitere Fehlerquelle hinzukam. Auch hier standen Nahtinsuffizienzen am Tunnel oder im Bereich der Braun'schen Anastomose im Vordergrund. In einer späteren Versuchsphase wurden die Operationen mit frisch sterilisierten Instrumenten und unter möglichst sterilen Operationsbedingungen durchgeführt. Diese Maßnahme senkte die Operationsletalität von 28% auf 21%, im Mittel lag sie bei 25% und entsprach auch der Gesamtletalität. Es gab also keinen Spätexitus durch Ileus in dieser Gruppe.

Stellt man die Letalität aller 100 Tiere allein in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Operation dar, lag sie bei den ersten 25 operierten Tieren bei 68%, bei den 25 in der weiteren Folge operierten bei 52%, sank in der dritten Gruppe auf 48% und erreichte zuletzt 16%.

4.2.2. Makroskopische Befunde

In der Gruppe A waren drei Tiere zur Kontrolle einer Colon- respektive Dünndarmanastomose obduziert worden. Nach Eröffnung der Bauchhöhle zeigten sich multiple Verwachsungen, nach deren Lösung die Anastomosen blande und ohne Zeichen einer stenotischen Lumeneinengung waren.

Drei weitere Tiere wurden zur histologischen Untersuchung obduziert. Ein Tier mit Peritonealtunnel und Roux-Y-Anastomose sowie zwei Tiere mit Deckung der Darminzision durch ein Kunststoffimplantat (InterVascular® LP 200, Porosität 200 ml/cm²/min bei 120 mmHg) zeigten makroskopisch unauffällige Verhältnisse im Bereich der verwandten Darmschlinge, das Tier mit der Roux-Y-Anastomose einen Stuhl-freien Peritonealtunnel.

In der Gruppe B boten sieben Tiere makroskopisch einen unauffälligen Sektionsbefund. In einigen Fällen war der Peritonealtunnel durch Stuhlsammlungen dilatiert. Bei zwei Tieren bestand zum Zeitpunkt der Sektion ein Subileuszustand mit massiv dilatierten Darmschlingen vor dem Peritonealtunnel.

In der Gruppe C zeigten 15 der 18 Tiere bei der Obduktion blande Verhältnisse, es hatten sich zum Teil unbedeutende Verwachsungen zwischen den Darmschlingen ergeben. Bei drei Tieren der Gruppe C - III war der Peritonealtunnel mit Stuhl angefüllt, dies war durch Verwachsungen im Bereich der abführenden Schlinge und in einem Fall durch eine Abknickung am Tunnelende bedingt.

4.2.3 Mikroskopische Befunde*

Gruppe A

Bei den Tieren Nr. 88 und 92 (Peritonealtunnel mit Kunststoffpatch gedeckt) war das Kunststoffmaterial mikroskopisch nach vier Wochen nur fraglich zu identifizieren. Das Bild wurde beherrscht von einer ausgeprägten chronischen Entzündungsreaktion mit vornehmlich lymphozytärer und histiozytärer Zellinfiltration und wenigen Granulozyten sowie Kapillarsprossen, Fibroblasten, jugendlichem kollagenem Fasergewebe und phagozytierenden Fremdkörperriesenzellen im Bereich des Nahtmaterials. Eine Schleimhautproliferation über Reste des Kunststoffmaterials war nicht zu beobachten.

Das Tier Nr. 55 (Peritonealtunnel mit Roux-Y-Ausschaltung) hatte operationstechnisch die beste Voraussetzung für eine ungehinderte Proliferation der Neomucosa über das Peritoneum parietale. Entsprechend war hier - zumal bei der histologischen Untersuchung nach 105 Tagen - die lymphozytäre Entzündungsreaktion nur mäßig ausgeprägt, es stellten sich reife kollagene Fasern dar. Die Schleimhaut bedeckte den ganzen Peritonealtunnel, ihre Zotten waren wenig verbreitert, enthielten Becherzellen und zeigten eine geringe, vorwiegend chronische entzündliche Stromareaktion (Abb. 23).

* Die Anfertigung der histologischen Präparate und ihre Beurteilung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. M. Weiß, Pathologisches Institut (Dir. Prof. Dr. M. Eder) der Universität München



Abb. 23: Tier Nr. 55, Peritonealtunnel mit Roux-Y. Reife Schleimhaut mit gering verbreiterten Zotten, wenig Granulationsgewebe und mäßiger Stromareaktion

Gruppe B

Nach fünf Wochen war der gebildete Tunnel nur an den schmalen, spindelförmigen Enden von einer durchgehenden Schleimhautbrücke mit verbreitertem und entzündlich infiltriertem Zottenstroma sowie mit Ausbildung von mukoiden Drüsenstücken gedeckt. Daneben sah man normale Dünndarmmukosa der Ratte (Abb. 24).

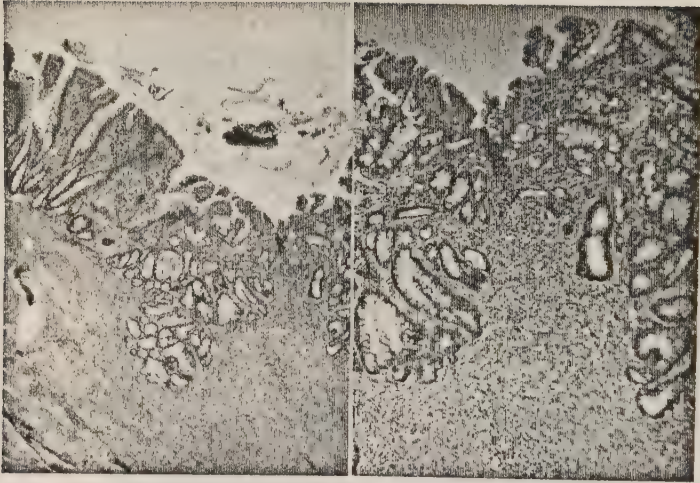


Abb. 24: H.E.-Färbung, spindelförmiges Ende des Peritonealtunnels mit Neomucosa auf Granulationsgewebe, daneben normale Dünndarmmucosa der Ratte

In den übrigen Tunnelabschnitten war eine einreihige Schicht von kubischem bzw. zylindrischem Epithel über das ausgeprägte darunterliegende Granulationsgewebe gewachsen (Abb. 25). An diesen breiteren Tunnelstellen waren randständig kurze Anteile des Peritoneums von einer Regeneratschleimhaut mit geringer Vermehrung von Becherzellen, plumpen Zotten mit entzündlicher Stromareaktion und Ausbildung von mukoiden Drüsenstücken bedeckt (Abb. 26 und 27).



Abb. 25: H.E.-Färbung, Schnitt durch das Zentrum eines Peritonealtunnels: einreihiges kubisches bis zylindrisches Epithel (oben) auf Granulationsgewebe, unten Bindegewebe und Anteile von Bauchwandmuskulatur

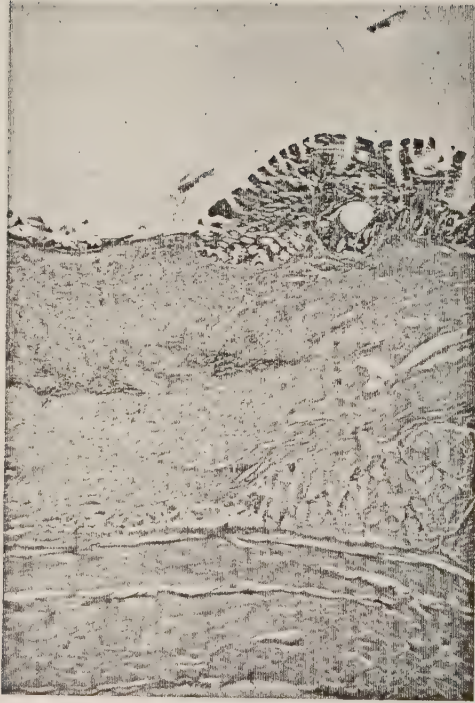


Abb. 26: H.E.-Färbung. Übergang Darmwand/Peritonealtunnel an einem zentralen Abschnitt: die Regeneratschleimhaut mit mukoiden Drüsenstücken greift nur wenig auf das Peritoneum über

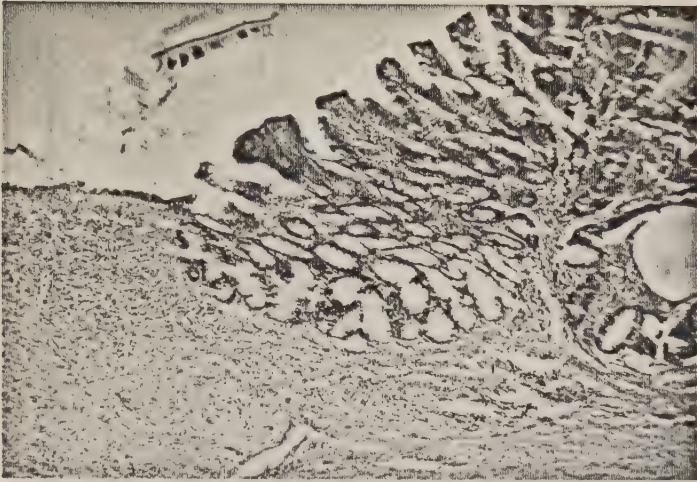


Abb. 27: H.E.-Färbung. Regeneratmukosa vergrößert: verbreiterte und entzündlich infiltrierte Zotten mit Becherzellen und mukoiden Drüsenstücken, am linken Bildrand Übergang in das einreihige Epithel

Nach drei Monaten sowie einem halben Jahr hatte lediglich die Regeneratschleimhaut geringfügig an Ausdehnung zugenommen, der Tunnel war jedoch bei keinem der acht untersuchten Tiere gedeckt, Granulationsgewebe stellte weiterhin den vorherrschenden histologischen Befund dar.

Gruppe C

Vier Wochen nach Anlage des Tunnels und Ausschaltung aus der Darmkontinuität mittels Braun'scher Anastomose war bei einem Tier (Nr. 86) eine schmale Tunnelstelle vollständig mit Schleimhaut gedeckt. Die Zotten waren

plump und breitbasig und saßen einem Granulationsgewebe auf, das zentral nasenförmig in die Schleimhaut hineinragte (Abb. 28 und 29).

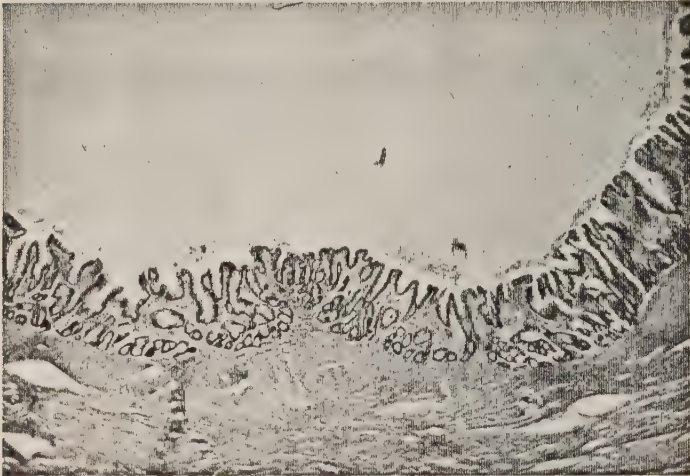


Abb. 28: H.E.-Färbung. Vier Wochen. Ein schmaler Bereich ist mit Neomucosa bedeckt. Rechts ist submucös die Muskelschicht der adaptierten Darmwand angeschnitten. In der Mitte Granulationsgewebe, das von plumpen Schleimhautzotten überwachsen ist

In allen übrigen Schnittstufen war die Regenerat-schleimhaut unterschiedlich weit über die Anastomosen proliferiert. Stehengebliebene Inseln von Granulationsgewebe verschiedener Größe und Lokalisation deuteten darauf hin, daß die Neomucosa unregelmäßig über den Tunnel wächst und nicht in jeder Schnittstufe die gleiche Ausdehnung hat. Diese Inseln waren nicht immer in zentraler Position, sondern an den Stellen größter entzündlicher Reaktion (Abb. 30, 31).



Abb. 29: H.E.-Färbung. Plumpe, verbreiterte Schleimhautzotten mit überwiegend chronischer Entzündung des Zottenstromas, unten ein größeres Blutgefäß und Anteile der Bauchwandmuskulatur

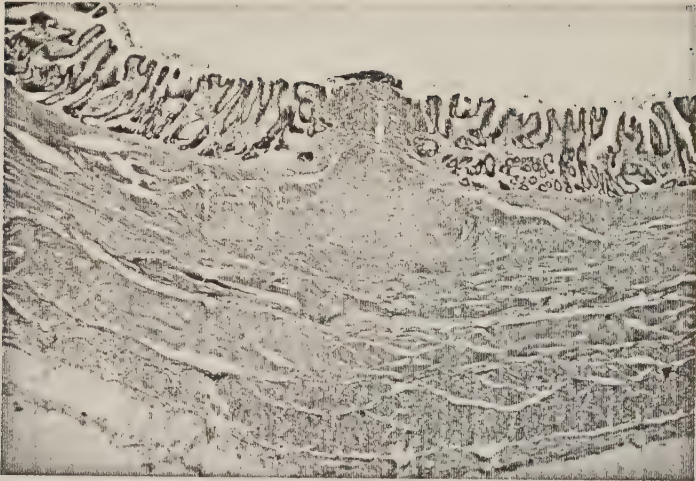


Abb. 30: H.E.-Färbung. Nach vier Wochen in der Mitte Restdefekt mit Granulationsgewebe, daneben plumpe Zotten und mukoide Drüsenstücke. Seitlich Muscularis propria der Darmwand, basal quergestreifte Muskulatur der Bauchwand



Abb. 31: Restdefekt vergrößert: auf dem Granulationsgewebe bakteriell kontaminierter Darminhalt

Nach sechs Wochen war bei einem Tier (Nr. 83) auch ein breiter Tunnelabschnitt geschlossen (Abb. 32). Die Inseln mit Granulationsgewebe wurden in allen Schnitten kleiner (Abb. 33).

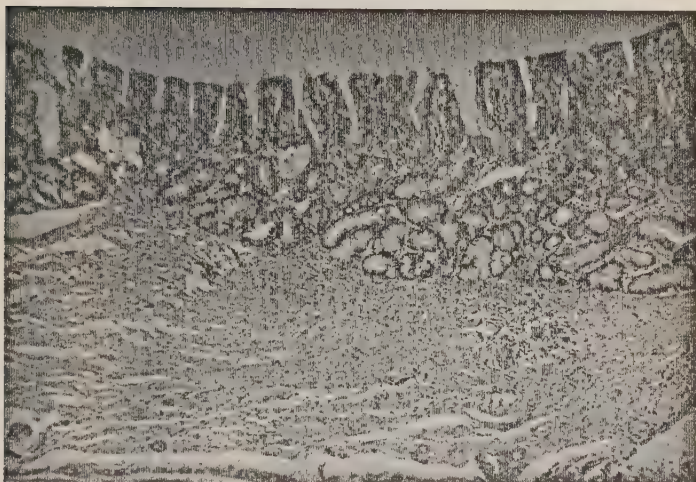


Abb. 32: H.E.-Färbung. Sechs Wochen. Breiter Tunnelbereich gedeckt

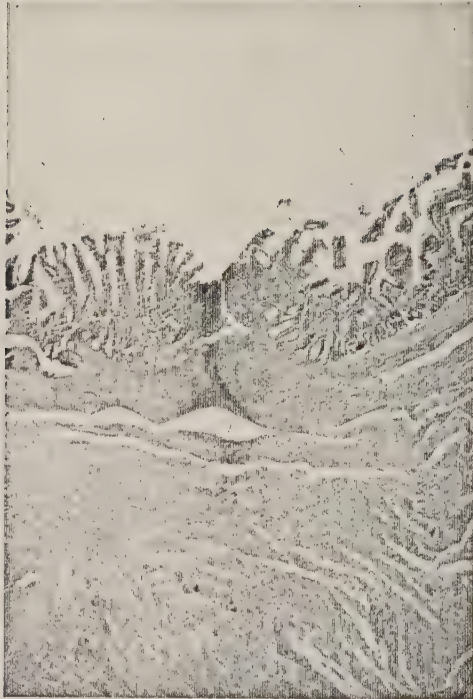


Abb. 33: H.E.-Färbung. Sechs Wochen. Schmäler, zentraler Restdefekt mit schlanken Zotten

Nach acht Wochen ergab sich bei drei Tieren (Nr. 94, 95, 97) der Befund wie nach sechs Wochen. Die übrigen Tiere (Nr. 74-78) zeigten einen komplett von Neomucosa gedeckten Peritonealtunnel. Die Entzündungszeichen im Zottenstroma nahmen ab, die Zotten waren schlanker (Abb. 34-36). Bei diesen Tieren fand man in der H.E.-Färbung submucös rote Faserbündel, in ebenfalls rot gefärbtes reifes Bindegewebe eingebettet (Abb. 37).

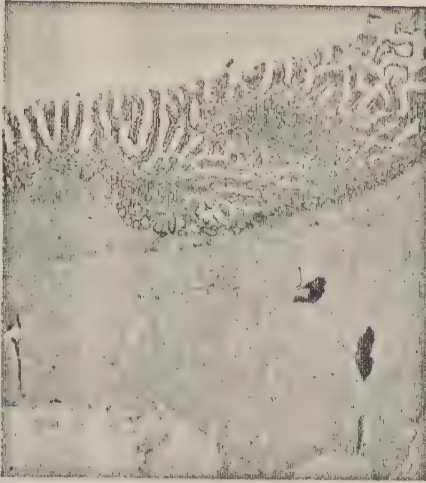


Abb. 34: H.E.-Färbung. Acht Wochen. Übersicht über vollständig gedeckten Peritonealtunnel mit gereiftem Zottenmuster und mukoiden Drüsen über dem Granulationsgewebe

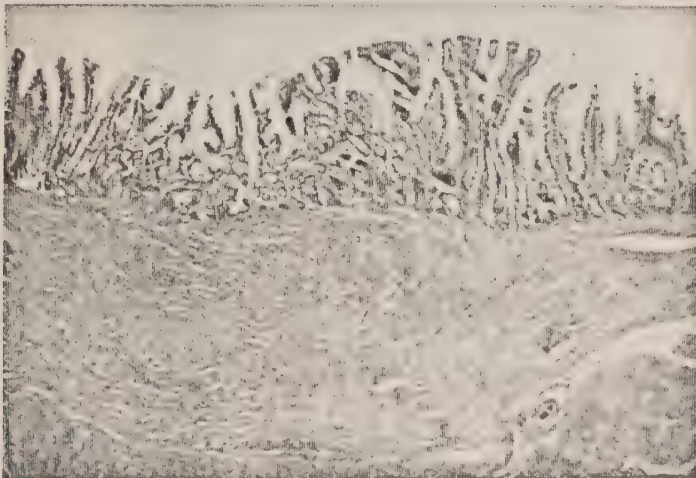


Abb. 35: H.E.-Färbung. Vergrößerte Darstellung der gereiften Neomucosa nach acht Wochen

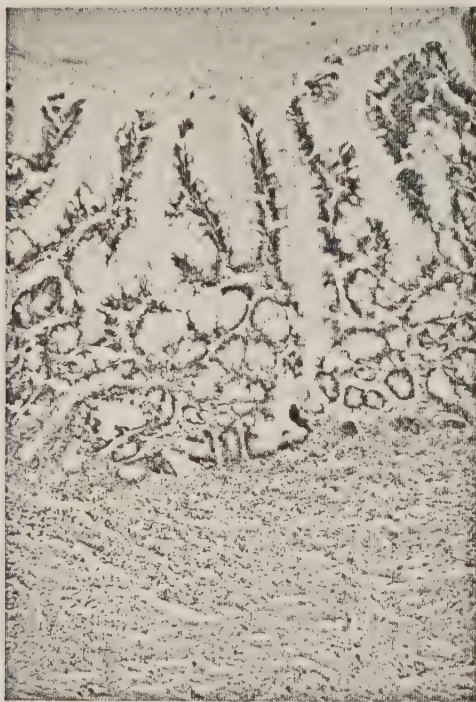


Abb. 36: H.E.-Färbung. Ausschnittvergrößerung aus Abb. 35: im Zottenstroma kaum noch Entzündung



Abb. 37: H.E.-Färbung. Die submuköse Schicht enthält nach acht Wochen kaum noch Granulationsgewebe, statt dessen reife Bindegewebsstrukturen

In einer van Gieson-Färbung stellten sich diese reifen Bindegewebsstrukturen als (rot gefärbte) kollagene Fasern dar, eine (gelb gefärbte) Muskelschicht im Sinne einer Neo-Muscularis mucosae ließ sich nicht identifizieren (Abb. 38).

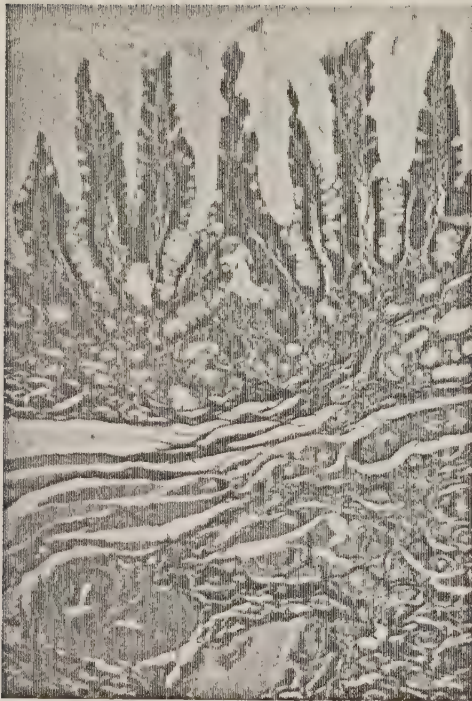


Abb. 38: van Gieson-Färbung. Im submucösen Bereich färben sich die kollagenen Fasern rot, am unteren Bildrand gelb gefärbte Bauchwandmuskulatur

5.

Diskussion

Eine Definition des "Kurzdarmes", die einen exakten Vergleich der weltweit erhobenen Befunde, der beobachteten klinischen Verläufe und der tierexperimentellen Studien zuläßt, fehlt bis zum heutigen Tag. Die letzte weithin akzeptierte Grenze von klinischer Relevanz hatte *Rickham* (1967) vornehmlich empirisch bei 75 cm funktionellem Darmresiduum gezogen [242]. Seitdem sind niedrigere Grenzwerte mit und ohne Anwendung begleitender chirurgischer Methoden angegeben worden und auch eigene klinische Beobachtungen haben das spontane Überleben mit kürzeren Restdarmanteilen ohne akzessorische operative Maßnahmen gezeigt.

In der Literatur stellt sich eine große Spannbreite klinischer Verläufe bei teilweise vergleichbaren Rahmenbedingungen dar. Daraus ist die Erkenntnis abzuleiten, daß jeder Kasus in eigener Schicksalhaftigkeit verläuft. Reine Jejunum- oder Ileumresiduen, die individuell unterschiedliche Fähigkeit zur intestinalen Adaptation, verschiedene Grundkrankheiten, das Altersspektrum der teils sehr jungen, teils erwachsenen Patienten und die intellektuelle Fähigkeit der Patienten bzw. ihrer Eltern, mit der Erkrankung und ihrer Problematik umzugehen, erfordern statt einer Definition eine Therapieplanung, die Raum läßt für Variationen in Abhängigkeit vom individuellen Verlauf.

Die exakte Erforschung der körpereigenen Adaptation hat gezeigt, daß der sorgfältige diätetische Aufbau unter ausreichender parenteraler Kalorienzufuhr und pharmakologischer Unterstützung eine ganz erhebliche Hyperplasie der Restschleimhaut mit erhöhten Proliferationsraten ermöglicht. Die Adaptation stellt somit einen konstanten Kompensationsfaktor der Kurzdarmerkrankung dar,

dem jedoch eine natürliche Grenze gesetzt ist. Eine Verbesserung ist nach *Schwartz und Maeda* (1985) und *Cooper* (1984) nach etwa einem Jahr nicht mehr zu erwarten [265, 49]. Versuche einer pharmakologischen Stimulation der Adaptation sprechen für eine Verstärkung, nicht aber für eine Prolongation des Prozesses (*Höllwarth et al.*, 1987, [132]). Diese quantitative und qualitative Grenze begründet die Notwendigkeit langzeitiger parenteraler Ernährung bei den betroffenen Patienten. Damit ist zwar jederzeit ein ausreichender Ernährungsstatus zu erzielen, doch lassen sich trotz subtiler klinischer und laborchemischer Überwachungsmöglichkeiten rezidivierende Sepsen, thrombotische Verschlüsse der großen Venen und die cholestatische Lebererkrankung als limitierende Faktoren der konservativen Langzeittherapie nicht verhindern.

Eine klare Indikation für die akzessorische chirurgische Therapie besteht folglich, wenn die Resorption und die Prognose quoad vitam auf lange Sicht konservativ nicht weiter verbessert werden können. Nach übereinstimmenden tierexperimentellen Studien soll diese akzessorische Therapie auch bei primär klarer Indikation nie gemeinsam mit der Resektion durchgeführt werden (*Frederick und Craig*, 1964, [90]; *Warden und Wesley*, 1978, [314]). Die prekäre Gesamtsituation des Patienten gefährdet die Heilung zusätzlicher Anastomosen, mit der Komplexität der Operation steigt die operative Letalität. Der optimale Zeitpunkt ist schwer festzulegen. Nach vier Wochen kann die Notwendigkeit eines zweiten Eingriffes noch nicht abgeschätzt werden, für Schleimhaut-proliferative Verfahren wären jedoch zu diesem Zeitpunkt der höchsten Adaptationsaktivität die Voraussetzungen am besten. Diesbezüglich vergleichende Langzeitbeobachtungen liegen nicht vor.

Die unverändert hohen Risiken aller akzessorischen Operationen sollten ein Vorgehen bevorzugen lassen, das

Die Literatur erwähnt an experimentell und klinisch angewandten unterstützenden Operationsmethoden die Vagotomie, die Bildung von Ileocoecalklappenäquivalenten, rezirkulierende Schlingen, die Interposition von Colon- und Dünndarmsegmenten, die Dünndarmlängsspaltung und die Dünndarmtransplantation. Das Verfahren mit retrograden elektrischen Schrittmachern ist noch im Stadium der experimentellen Forschung.

Der bewiesene Wert der Vagotomie zur Reduktion der gastralen Hyperacidität und damit der Passagebeschleunigung wird nach *Stewart und Nyhus* (1985) durch die Gefahr der Postvagotomie-Diarrhoe in bis zu 30% der Fälle aufgehoben [277]. Reduzierte Adaptation nach der Durchtrennung des Vagus als afferentem Schenkel eines möglichen Proliferations-feed-back (*LaPlace*, 1980, [166]) und sogar trophische Effekte kleiner Gastrinmengen auf die intestinale Absorption (*Schwartz und Storozuk*, 1986, [266]) stellen die Methode bei der vorliegenden Indikation nachhaltig in Frage.

Der Wert der Ileocoecalklappe in ihrer Funktion zur Passageverzögerung ist unbestritten, die erhaltene Ileocoecalklappe erhöht bei sehr kurzen Dünndarmresiduen die Überlebenszeit (*Wilmore*, 1972, [332]). In allen experimentellen und klinischen Studien zur Ersatzbildung konnte bisher das Problem der Gefäßversorgung der zur Klappenbildung verwandten Schleimhaut- oder Muskularisabschnitte nicht befriedigend gelöst werden. Atrophie, Schrumpfung, Stenosierung, Funktionsverlust und Resektionsnotwendigkeit reduzieren weiter die resorbierende Restschleimhaut und sind in so hohem Prozentsatz nicht akzeptabel.

Die rezirkulierende Schlinge führt zu einem blind-loop-Syndrom (*Leonard et al.*, 1967, [170]; *Burington*, 1971, [371]), die Coloninterposition nur zur symptomatischen Passageverzögerung und nicht zu verbesserter Resorption. Trotz einer Vielzahl klinischer Studien mit

der Dünndarminterposition reduzieren die heute zugrunde gelegten Definitionskriterien die verwertbaren Erfahrungen beim Kurzdarm auf Einzelfälle und lassen kaum Rückschlüsse auf den Wert der Methode zu. Resektion und Revision durch obstruktive Erscheinungen - wie in vielen Tierversuchsserien - sind beim Kurzdarmpatienten nicht zu riskieren.

Die Bewertung des retrograden elektrischen Schrittmachers ist offen. Die Dünndarmtransplantation mit einer perioperativen Letalität von 100% wird von erfahrenen Transplantationschirurgen noch als experimentelle Therapie bezeichnet (Stauffer, 1983, [288]). Die Dünndarm-längsspaltung hat ihre Indikation bei der Erhaltung primär dilatierter Darmabschnitte und bei adaptativer Querschnittsvergrößerung mit folgender funktioneller Stenose. Die Beseitigung einer solchen funktionellen Stenose unter Erhaltung der Schleimhaut steigert den Wert der Adaptationsleistung.

Alternativen stellen Maßnahmen dar, die die resorptive Oberfläche des Restdarmes im Sinne einer Dünndarmersatz- oder -erweiterungsplastik vergrößern. Die Proliferationstendenz der Dünndarmmukosa über angrenzendes Gewebe ist bekannt, die Fähigkeit zur adaptativen Hyperplasie eine gute Voraussetzung für induzierte proliferative Oberflächenvergrößerung. Diese Grundüberlegung hat zum experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit geführt.

Erzielt die Dünndarmersatzplastik wie in allen bisher vorliegenden Studien eine Vergrößerung der Mukosaoberfläche, ohne daß der überwachsene Gewebsbezirk wieder aus dem Darm herausgelöst wird, dann kann man die gesteigerte Absorption und das bessere Wachstum der Tiere zwar wie Binnington et al. (1975) auf die zusätzliche Fläche zurückführen [27], der Einfluß einer funktionellen Stenose mit Passageverzögerung und erhöhter Exposi-

tionszeit im nun erweiterten Abschnitt ist jedoch nicht abzugrenzen. Deshalb wird in der vorliegenden Studie das Peritoneum parietale zur Deckung des Defektes verwandt, der korrespondierende Bauchwandabschnitt aber nicht als Muskellappen gestielt wie bei *Lillemoe et al.* (1982, [176]). Die nicht aus ihrer Kontinuität herausgelöste peritoneale Deckfläche des gebildeten Tunnels ist die Voraussetzung dafür, den mucosabewachsenen Bezirk von der Darmschlinge ablösen, diese verschließen und erhalten zu können, die weitere Proliferation der Neomucosa zu beobachten, indem man einen von der Muskulatur abgelösten Peritoneallappen schlauchförmig über den Neomucosabezirk schlägt, die selektive Absorption dieser Mukosa zu prüfen und den Schlauch im Sinne einer autologen Transplantation implantieren zu können. *Binningtons* Befund der primär serosaseitigen Blutversorgung der Neomucosa gibt die vaskuläre Voraussetzung hierfür [25]. *Thompson et al.* (1984) sahen einen Vorteil im Enzymgehalt der Neomucosa bei Verwendung der Serosa parietalis [304].

Die Labormaus stellt ein kostengünstiges und leicht zu haltendes Versuchstier dar. Ihre Toleranz operativer Eingriffe ist groß und die Relation von Dünn- und Dickdarm ähnelt beim omnivoren Tier den menschlichen Verhältnissen (*Schima*, 1969, [259]). Das sehr kurze Ileum (2,5-3,5 cm) bedingt, daß das experimentelle Arbeiten fast ausschließlich im Jejunum erfolgt [7]. Seit Mitte des 19. Jahrhunderts wird die Labormaus zu Ernährungsversuchen eingesetzt und ist im Rahmen der Kurzdarmforschung in einer Vielzahl anatomischer und physiologischer Versuche als Modell zur Untersuchung des Zellturn-over, der adaptativen Dünndarmschleimhautproliferation und der Absorptionsverhältnisse zur Anwendung gekommen (*Williamson und Chir*, 1978, [332]). Zudem gleicht nach *Careskey et al.* (1981) der geringe Darmdurchmesser die Versuchssituation der großen klinischen Zielgruppe

erkrankter Neu- und Frühgeborener an [41]. Aus diesen Gründen sind für die eigenen Versuche Wistarratten verwandt worden. Diese im Wistar-Institut für Anatomie und Biologie (Philadelphia, USA) gezüchteten Albinoratten stammen von der braunen Wanderratte (*Rattus norvegicus*) ab (*Olds und Olds*, 1979, [208]).

Verschiedene operative Methoden sind im Laufe der Vorversuche verworfen worden. In der Versuchsgruppe A ist auf einem Kunststoffpatch als Basis für die Neomucosa wie in den Untersuchungen von *Harmon et al.* (1979, [118]) und *Watson et al.* (1980, [321]) keine Schleimhautproliferation zu beobachten gewesen.

In der Versuchsgruppe B ist die Proliferation der Dünndarmmucosa sehr stark durch das im Defekt vorhandene Granulationsgewebe beeinträchtigt, das durch den jederzeit ungehindert passierenden Stuhl zu erklären ist. Nach *Thompson et al.* (1984) fördert die Ausschaltung der verwandten Schlinge Proliferation und Reifung der Neomucosa [303], weshalb in der Folge eine Braun'sche Anastomose angelegt wurde. Zwar haben schon *Pearse et al.* (1949) und *Peterson und Cole* (1948) gezeigt, daß Braun'sche Anastomosen den ausgeschalteten Abschnitt nicht vollständig vor der Passage schützen [215, 220], doch wurde zumindest eine Reduktion angestrebt. Die vorteilhaftere Roux-Y-Anastomose hat zu hoher Letalität unklarer Ursache geführt und ist deshalb wieder verlassen worden. Die bessere und beschleunigte Mucosaproliferation und das geringere Granulationsbett bei den Tieren der Gruppe C hat den relativen Wert der Braun'schen Anastomose trotz einiger bei der Obduktion stuhlgefüllter Peritonealtunnel bestätigt.

Die histologischen Befunde lassen einen guten Vergleich mit den bisherigen Studien zur Neomucosabildung zu.

Nur *Nöthiger et al.* (1982) verwandten für ihre Versuche ebenfalls Ratten. Ihr Befund der zungenförmig vor-

wachsenden Mucosa mit dezentralen granulomatösen Restdefekten deckt sich mit den eigenen Befunden. Restdefekte finden sich vornehmlich an den Stellen der größten postoperativen Entzündungsaktivität. Das allseitige und ungleichmäßige Vorwachsen erklärt das unterschiedliche Ausmaß der Restdefekte in benachbarten histologischen Querschnittsstufen.

Die Versuchsgruppen um *Lillemoe et al.* (1982, [176]) und *Thompson et al.* (1984, [304]) beobachteten bei Kaninchen schnellere Proliferation und frühzeitig vollständig erscheinende Neo-Muscularis mucosae.

Die Mehrzahl der bei Hunden durchgeführten Studien zeigten eine langsamere Proliferation. Es wurden jedoch auch größere Defektbezirke gewählt. Der höhere Zellturn-over der Nagetiere muß bei der Beurteilung der unterschiedlichen Versuchsdauer berücksichtigt werden.

Die vorliegende Studie zeigt, daß eine Proliferation von Neomucosa über das Peritoneum parietale bei Ratten in Bezirken von ca. 4 x 1 cm im Zeitraum von 6-8 Wochen möglich ist. Der histopathologische Ablauf gleicht der Regeneration tiefgreifender Ulcera der Schleimhaut mit zerstörter Keimschichtzone. Auch hier kommt es zunächst zu einer einreihigen Epitheldeckung des Ulcusgrundes von den seitlichen, erhaltenen Schleimhautabschnitten her und zu einer Mukosaregeneration über becherzellreiche, plumpe Zottenbildung (*Eder, 1977, [176a]*). Morphologisch entspricht diese Schleimhaut nach Abschluß der Proliferation reifer Dünndarm- oder Magenmucosa, und auch die in den Experimenten gebildete Neomucosa ist mit zunehmender Reifung von normaler Schleimhaut nicht mehr zu unterscheiden. Dieser Ablauf der Neomucosabildung wird in allen tierexperimentellen Studien in gleicher Weise aufgezeichnet.

Die eigenen Versuche sind ohne eine vorherige Dünndarmresektion durchgeführt worden. Befunde von *Gaton et*

al. (1980) zeigten, daß nach Resektion die Proliferation auf Serosa visceralis beschleunigt war [94], für demucosierte Coloninterponate bestätigten *Watson et al.* (1980) diesen Befund nicht [321]. In der eigenen Versuchsanordnung wäre in Anlehnung an *Gaton et al.* (1980) nach experimenteller *Kurzdarmbildung* ein schnellerer Schluß der Neomucosafläche zu postulieren. Die Geschwindigkeit des Wachstums kann zudem zusätzlich stimuliert werden. *Höllwarth et al.* (1987) zeigten eine beschleunigte Adaptation des Kurzdarmes unter Prostaglandingabe [132], die Wirkung verschiedener humoraler Stoffe wie Gastrin (*Schwartz und Storozuk*, 1987, [266]) oder EGF (epidermal growth factor, *Lebenthal und Leung*, 1987, [169]) auf Resorption und Proliferation lassen fördernde Effekte vermuten. EGF beeinflußt die Prostaglandinsynthetase in vivo und kann *Höllwarths* Befund möglicherweise erklären.

Übereinstimmend wird in allen Studien eine Proliferation der Muscularis mucosae beobachtet. *Haffen et al.* (1987) zeigten eindrucksvoll das Zusammenwirken von Darmepithel und darunter liegendem Mesenchym auf [112]. Während eindeutig eine induktive Wirkung des Entoderms auf die Differenzierung bindegewebiger Strukturen bestand, war zugrunde liegendes Mesenchym wiederum für die funktionelle Differenzierung der epithelialen Zellen notwendig. So ist es denkbar, daß durch den Einfluß der Neomucosa die fibroblastischen Anteile des Granulationsgewebes zu glatten Muskelfasern reifen. In den eigenen histologischen Präparaten war eine Neo-Muscularis mucosae jedoch nicht zu identifizieren, in der van Gieson-Färbung stellten sich nur einheitlich rot gefärbte kollagene Fasern dar. Kann in weiteren Untersuchungen eine Muscularis-Bildung beobachtet werden, wäre die Frage zu stellen, ob sich in der Folge eine weitere Schleimhaut-Zelldifferenzierung (z.B. endokrin aktive Zellen, Paneth'sche Körnerzellen) im Sinne der von *Haffen et al.* (1987) beschriebenen Wechselwirkung zeigt.

Bei der Betrachtung der Befunde unter Berücksichtigung der klinischen Zielgruppe muß bedacht werden, daß der Zellzyklus der Ratte mit 10-17 h Dauer kürzer ist als der menschliche (24 h), die komplette Regenerationszeit des Darmepithels spiegelt das ebenfalls wieder (Ratte: 2-3 Tage, Mensch: 6 Tage) (Waldeck, 1977, [316; Williamson und Chir, 1978, 328]). Die Proliferation wird also beim Patienten einen längeren Zeitraum in Anspruch nehmen.

Technisch muß bei der im vorliegenden Experiment angewandten Methode die Sicherheit der langstreckigen Dünndarm-Bauchwand-Seit-zu-Seit-Anastomose gewährleistet sein. Der Zeitpunkt eines solchen Eingriffes soll die adaptative Proliferation nicht behindern. Sicher muß nach Anlage des Peritonealtunnels unter geringer induktiver lokaler Nahrungsmittelapplikation voll parenteral ernährt werden, um eine Proliferationshemmung durch größere Passagevolumina zu verhindern, bis der Bezirk wieder aus dem Darm gelöst ist.

Bei fast allen Grunderkrankungen des Kurzdarmsyndroms ist diese Methode anwendbar. Offen ist, ob auch bei totaler Aganglionose oder kompletter Ileum- respektive Jejunumresektion eine Verbesserung erzielt werden kann, da über die Ganglienzellversorgung der Neomucosa und das notwendige Schleimhautminimum eines Darmabschnittes zur Neomucosabildung noch keine Studien vorliegen.

Es besteht keine Gefahr, daß es postoperativ zu einem Untergang des zur Neomucosabildung verwandten Darmabschnittes kommt, da die Gefäßversorgung der entsprechenden Dünndarmschlinge nicht beeinträchtigt wird. Das Risiko besteht in der Insuffizienzgefahr der langstreckigen Anastomosen und in der Notwendigkeit von drei operativen Eingriffen (Anlage des Peritonealtunnels, Abtrennung der Neomucosa von der Darmschlinge und Bildung

des Peritoneum-Bauchmuskelschlauches, Implantation des Schlauches).

Bevor eine klinische Anwendung in Betracht gezogen werden kann, sind folgende Fragestellungen in der weiteren Erforschung der Dünndarmersatzplastik zu beantworten, die sich aus den erhobenen Befunden ergeben:

- 1) Ist die Neomucosabildung nach vorheriger Dünndarmresektion beschleunigt?
- 2) Können Prostaglandin, EGF (epidermal growth factor) oder Gastrin die Proliferation beschleunigen?
- 3) Entsteht eine Muscularis mucosae und führt sie zu höherer Mukosa-Zelldifferenzierung?
- 4) Wie erfolgt die Innervation des Neomucosabezirkes und -schlauches, kann eine Ganglienzellinvasion beobachtet werden?
- 5) Bis zu welcher maximalen Tunnelgröße ist diese Methode durchführbar?
- 6) Ist die Auslösung der Neomucosa aus der Darmwand möglich und proliferiert sie in einem Peritoneum-Bauchmuskelschlauch weiter?
- 7) Kann in einem solchen Schlauch eine selektive Absorption nachgewiesen werden?
- 8) Läßt sich eine Implantation (entsprechend autologer Transplantation) durchführen?
- 9) Können Inseln restlicher Jejunum- respektive Ileummucosa als Grundlage größerer Ersatzplastiken nach kompletter Resektion dieser Darmabschnitte dienen?

6. Zusammenfassung der eigenen Befunde

Deckt man bei Wistar-Ratten Längsinzisionen des Darmes von 3-4 cm, indem die freien Schnitttränder in einem Abstand von 1-1,5 cm voneinander auf das Peritoneum parietale der Bauchwand genäht werden, so proliferiert Mukosa von allen Seiten über den deckenden spindelförmigen Peritonealabschnitt. Es entsteht eine Neomucosa.

Von 100 operierten Tieren entfielen 25 auf Vorversuche zur Entwicklung der optimalen operativen Technik.

Bei 36 Versuchstieren blieb die hierzu verwandte Darmschlinge in die Kontinuität der Darmpassage eingeschaltet. Die Letalität lag bei 50%. Bei den Todesursachen standen postoperativ Nahtinsuffizienzen und im weiteren Verlauf Ileuserscheinungen im Vordergrund. Nach 5 Wochen waren nur die schmalen Spindelenden von Neomucosa gedeckt, in den breiteren Abschnitten behinderte Granulationsgewebe die Entwicklung der Schleimhaut. Hier ging randständige Regeneratmukosa in eine einschichtige Epithelschicht über. Dieser Befund bestand - bei etwas breiterer Regeneratmukosa - auch noch nach drei und nach sechs Monaten.

Bei 39 Versuchstieren wurde die Darmschlinge durch eine Braun'sche Anastomose aus der Kontinuität ausgeschaltet. In dieser Gruppe lag die Letalität bei 25%, bei den zuletzt operierten 25 Tieren bei 16%. Neben dem frühen postoperativen Exitus durch Nahtinsuffizienz gab es keine Ileustodesfälle mehr. Nach 4-6 Wochen fanden sich noch Granulationsgewebsinseln unterschiedlicher, abnehmender Ausdehnung, nach 8 Wochen war die Dünndarmschleimhaut bei der Mehrzahl der Tiere über den gesamten Peritonealbereich proliferiert. Die histologisch zunächst unreifen Mucosastrukturen glichen jetzt reifer

Darmschleimhaut. Nach acht Wochen stellten sich in der submucösen Schicht Faserstrukturen dar, die einer Neomuscularis mucosae entsprechen könnten.

Das Modell gibt die Möglichkeit, die Neomucosa-tragende Peritonealfläche wieder von der Darmschlinge abzulösen und ihre selektive Absorptionsfähigkeit zu überprüfen, ohne hierzu Serosa-tragende Organstrukturen verletzen zu müssen wie bei Verwendung von Serosa visceralis. Der Versuchsaufbau stellt zudem die Voraussetzung dazu dar, die gebildete Neomucosa auf der Peritonealfläche weiter proliferieren zu lassen.

Die klinische Anwendbarkeit dieser Methode kann erst beurteilt werden, wenn Absorptionsstudien und Untersuchungen über die weitere Proliferation vorliegen.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Ackroyd FW, Giles G, McDermott WV jr. (1969) Ileal mucosal valve to prevent reflux at the ileorectal anastomosis in the colon exclusion operation to hepatic encephalopathy. Surg.For. 20:356
- 2 Aigrain Y, Cornet D, Cezard JP, Boureau M (1985) Longitudinal division of small intestine: A surgical possibility for children with the very short bowel syndrome. Z.Kinderchir. 40:233
- 3 Albo RJ, Angotti D, Sorensen D, Michaels TA (1974) Value of selective and truncal vagotomy in massive bowel resection. Am.J.Surg. 128:234
- 4 Alican F, Hardy JD, Cayirli M, Varner JE, Moynihan PC, Turner MD, Anas P (1971) Intestinal transplantation: Laboratory experience and report of a clinical case. Am.J.Surg. 121:150
- 5 Altman DP, Ellison EH (1965) Massive intestinal resection: Inadequacies of the recirculating loop. Surg.For. 16:365
- 6 Altman GG (1971) Influence of bile and pancreatic secretions on the size of the intestinal villi in the rat. Am.J.Anat. 132:167
- 7 Altromin Kontakt Inform (1986) Zur Ernährungsphysiologie der Laboratoriumsratte. Altromin Tier-Labor-Service GmbH, Lage, Juni 1986
- 8 Alvarez WC, Hosoi K, Overgard A, Ascanio H (1929) The effects of degenerative section of the vagi and the splanchnics on the digestive tract. Am.J.Physiol. 90:631
- 9 Amdrup E, Jørgensen SW, Sørensen BM (1967) Eksperimentelle undersøgelser af antiperistaltik jejunumtransplantation. Nordisk Medicin 78:1507
- 10 Ammon HV, Phillips SF (1973) Inhibition of colonic water and electrolyte absorption by fatty acid in man. Gastroenterology 65:744
- 11 Anderson H, Jagenburg R (1974) Fat-reduced diet in the treatment of hyperoxaluria in patients with ileopathy. Gut 15:360
- 12 Bahr R, Niessen KH, Flach A (1975) Die subtotale Dünndarmresektion beim Neugeborenen und Säugling (Ergebnis einer Rundfrage). Z.Kinderchir. 17:343
- 13 Bahr R, Flach A (1978) Morphological and functional adaptation after massive resection of the small intestine: Experiments using minipigs of the Gottingen strain. Prog.Ped.Surg.12:107

- 14 Baldwin-Price HK, Copp D, Singleton AO (1965) Reversed intestinal segments in the management of anenteric malabsorption syndrome. *Ann. Surg.* 161:225
- 15 Ballinger WF (1964) Diskussion zu Frederick und Craig (90). *Surgery* 56:142
- 16 Ballinger WF, Solanke TF (1966) Serosal patch pyloroplasty. *Surg.Gynecol.Obstetr.* 122:1283
- 17 Barros D'Sa AAB, Parks TG, Roy AD (1978) The problems of massive small bowel resection and difficulties encountered in management. *Postgrad.Med.J.* 54:323
- 18 Basso DE (1951) The efficacy and applicability of an intussuscepted conical valve in preventing regurgitation and leakage of intestinal contents. *Ann.Surg.* 133:477
- 19 Belin RP, Richardson JD, Medley ES, Beargie RA, Bryant LR, Griffen WO (1972) Transit time and bacterial overgrowth as determinants of absorptive capacity. *J.Surg.Res.* 3:185
- 20 Bell MJ, Martin LW, Schubert WK, Partin J, Burke J (1973) Massive small-bowel resection in an infant: Long-term management and intestinal adaptation. *J.Ped.Surg.* 8:197
- 21 Benson CD, Lloyd JR, Krabbenhoft KL (1967) The surgical and metabolic aspects of massive small bowel resection in the newborn. *J.Ped.* *Surg.* 2:227
- 22 Bianchi A (1980) Intestinal loop lengthening - A technique for increasing small intestinal length. *J.Ped.Surg.* 15:145
- 23 Bill AH (1980) Malrotation and failures of fixation of the intestinal tract. In: Holder TM, Ashcraft KW (Hrg.) *Pediatric Surgery*. W.B.Saunders Comp., Philadelphia, S.346
- 24 Billiar TR, Garberoglio C, Schraut VH (1984) Maltose absorption as an indicator of small-intestinal allograft rejection. *J.Surg.Res.* 37:75
- 25 Binnington HB, Siegel BA, Kissane JM, Ternberg JL (1973) A technique to increase jejunal mucosa surface area. *J.Ped.Surg.* 8:765
- 26 Binnington HB, Sumner H, Lesker P, Alpers DA, Ternberg JL (1974) Functional characteristics of surgically induced jejunal neomucosa. *Surgery* 75:805
- 27 Binnington HB, Tumbleson ME, Ternberg JL (1975) Use of jejunal neomucosa in the treatment of the short gut syndrome in pigs. *J.Ped. Surg.* 10:617

- 28 Blömer A, Dux A, Sobbe A, Lenz H, Wessel W (1972) Operative Eingriffe zur Verlangsamung der Dünndarmpassage. Tierexperimentelle Untersuchungen. Langenbecks Arch.Chir. 330:285
- 29 Boeckman CR, Traylor R (1981) Bowel lengthening for short gut syndrome. J.Ped.Surg. 16:996
- 30 Boley SJ (1960) Use of antiperistaltic bowel segments following massive small-bowel resection. Bull.Jew.Hosp. 2:12
- 31 Braasch JW, Sedgwick CE (1965) Reversed loops in the short bowel syndrome: Preliminary clinical experience. Lahey Clin.Found.Bull. 14:27
- 32 Brooks FD (1985) Physiology of the stomach. In: Bockus HL (Hrg.) Gastroenterology. W.B.Saunders Comp., Philadelphia, 4.Auflage, Band 1, S. 874
- 33 Broviac JW, Scribner BH (1974) Prolonged parenteral nutrition in the home. Surg.Gynecol.Obstetr. 139:24
- 34 Bryant J (1924) Observations on the growth and length of the human intestine. Am.J.Med.Sci. 167:499
- 35 Budding J, Smith CC (1967) Role of recirculating loops in the management of massive resection of the small intestine. Surg.Gynecol. Obstetr. 125:243
- 36 Buras RR, Jacir NM, Anderson KD (1986) An antireflux procedure for use with reversed gastric tube. J.Ped.Surg. 21:545
- 37 Burrington JD (1971) Surgery after massive small bowel resection. Am.J.Surg. 121:213
- 38 Byrne WJ, Halpin TC, Asch MJ, Fonkalsrud EW, Ament ME (1977) Home total parenteral nutrition: An alternative approach to the management of children with severe chronic small bowel disease. J.Ped.Surg. 12:359
- 39 Cannon RA, Byrne WJ, Ament ME, Gates B, O'Connor M, Fonkalsrud EW (1980) Home parenteral nutrition in infants. J.Ped. 96:1098
- 40 Cannon WB (1906) On the motor activities of the alimentary canal after splanchnic and vagus section. Science 24:764
- 41 Careskey J, Weber TR, Grosfeld JL (1981) Ileocecal valve replacement. Arch.Surg. 116:618
- 42 Carner DV, Raju S (1981) Failure of antiperistaltic colon interposition to ameliorate short-bowel syndrome. Am.Surg. 47:538
- 43 Chardovoyne R, Isenberg H, Tindel M, Stein T, Wise L (1985) Efficacy of a surgically constructed nipple valve following massive small bowel resection. Gastroenterology 84:1122

- 44 Clarke RM (1976) Evidence for both luminal and systemic factors in the control of rat intestinal epithelial replacement. Clin.Sci.Mol. Med. 50:139
- 45 Clarke RM (1977) "Luminal nutrition" versus "functional work-load" as controllers of mucosal morphology and epithelial replacement in the rat small intestine. Digestion 15:411
- 46 Cohen Z, Kenneth TH, Moore FRE, Langer B, Cullen JB (1974) Immunological responses in transplantation of canine small intestine. Surg. For. 25:305
- 47 Cohen Z (1985) Immunosuppression in experimental and clinical small bowel transplantation. Vortrag beim Symposium " Experimental and clinical fundamentals of small bowel transplantation", Kiel, Oktober 1985
- 48 Comproden R, Guerrero JA, Salva JA, Jornet J (1975) Shortened small bowel syndrome: Mackby's operation. Am.J.Surg. 129:585
- 49 Cooper A, Floyd TF, Ross AJ, Bishop HC, Templeton JM, Ziegler MM (1984) Morbidity and mortality of short-bowel syndrome acquired in infancy: An uptake. J.Ped.Surg. 19:711
- 50 Cortot A, Fleming CR, Malagelada JR (1979) Improved nutrient absorption after cimetidine in short bowel syndrome with gastric hypersecretion. N.Engl.J.Med. 300:79
- 51 Craft IL, Venables CW (1968) Antiperistaltic segment of jejunum for persistent diarrhea following vagotomy. Ann.Surg. 167:282
- 52 Cuthbertson EM, Gilfillan RS, Burhenne HJ, Mackby MJ (1970) Massive small bowel resection in the beagle, including laboratory data in severe undernutrition. Surgery 68:698
- 53 Cywes S (1968) The surgical management of massive bowel resection. J.Ped.Surg. 3:740
- 54 Dahl HD, Hengstmann JH, Bode U, Hansen H (1986) Klinische Anwendung eines vollständig implantierbaren Kathetersystems. Dtsch.Med.Wschr. 111:88
- 55 Dahlstrom KA, Strandvik B, Kopple J, Ament ME (1985) Nutritional status in children receiving home parenteral nutrition. J.Ped. 107:219
- 56 Daniel EE (Hrg.) (1974) Proceedings Fourth International Symposium on gastrointestinal Motility. Mitchell Press, Vancouver.
- 57 Daum R, Roth H (1986) Motilitätsstörung des Magendarmtraktes bei seltenen Krankheitsbildern. Vortrag beim 15. Internationalen Symposium "Motilitätsstörungen am Dünn- und Dickdarm", Obergurgl, Januar 1986

- 58 Davis HC, Volcott MW, Golder HK, Blum AS (1959) Intestinal recirculation as an aid to absorption. An experimental study. Arch.Surg. 79:597
- 59 Delany HM, Parker JG, Gliedman ML (1970) Experimental massive intestinal resection. Arch.Surg. 101:599
- 60 Deloyers L (1964) Les opérations d'interposition de segments intestinaux inversés. Lyon Chir. 60:449
- 61 Deltz E (1981) Die allogene Dünndarmtransplantation. Habilitationsschrift. Zuckschwerdt-Verlag, München.
- 62 Deltz E, Ulrichs K, Schack T, Friedrichs B, Thiede A (1982) Immunological evaluation of different methods for prevention of graft-versus-host-disease in small bowel transplantation. Eur.Surg.Res. 14:105
- 63 Deltz E, Thiede A (1986) Möglichkeiten der Dünndarmtransplantation. Dtsch.Med.Wschr. 111:163
- 64 Dennis C, Eddy FD, Frykman HM, McCarthy AM, Westover D (1948) The response to vagotomy in idiopathic ulcerative colitis and regional enteritis. Ann.Surg. 128:479
- 65 Deterling R (1971) Diskussion zu Alican et al. [4]. Am.J.Surg. 121:159
- 66 Deutsch AA, Leapman SB, Arensman R, Folkman J (1973) Anastomosis of transplanted fetal rat intestine in the normal intestine of the host. J.Surg.Res. 15:176
- 67 Diamond JM (1978) Reabsorption of digestive enzymes: Playing with poison. Nature 272:111
- 68 Diego MD, de Miguel E, Lucea CM, Salgado GM, Martinez JLV, Garrido HG (1982) Short-gut syndrome. A new surgical technique and ultrastructural study of the liver and pancreas. Arch.Surg. 117:789
- 69 Diliz-Perez HS, McClure J, Bedetti C, Hong HQ, de Santibanes E, Shaw BW jr., van Thiel D, Iwatsuki S, Starzl TE (1984) Successful small bowel allotransplantation in dogs with cyclosporine and prednisone. Transpl. 37:126
- 70 Dockter G (1984) Adynamic bowel syndrome. Posterausstellung beim 33. Süddeutschen Kinderärzte-Kongreß, Saarbrücken, Juni 1984
- 71 Dohrmann P, Mengel W, Oldigs HD (1984) Short gut syndrome in a newborn following small bowel necrosis after pyloromyotomie. In: Holschneider AM, Haße W (Hrg.) Kongreßberichte der deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie 1983. Hippokrates-Verlag, Stuttgart, S. 123

- 72 Dorney SFA, Ament ME, Berquist WE, Vargas JH, Hassall E (1985) Improved survival in very short small bowel of infancy with use of long-term parenteral nutrition. J.Ped. 107:521
- 73 Dowling RH, Booth CC (1967) Structural and functional changes following small bowel resection in the rat. Clin.Sci. 32:139
- 74 Dreesmann (1899) Über größere Darmresektionen. Berl.klin.Wschr. 36:327
- 75 Duval MK jr. (1964) Diskussion zu Frederick und Craig (90). Surgery 56:141
- 76 Earnest DL, Johnson G, Williams HE (1974) Hyperoxaluria in patients with ileal resection: An abnormality in dietary oxalate absorption. Gastroenterology 66:1114
- 76a Eder M (1977) Pathologie des Wachstums und der Differenzierung. In: Eder M, Gedigk P (Hrg.) Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie. Springer-Verlag, Berlin, 30. Auflage, S.221
- 77 Editorial (1975) Reversed loops in the short gut syndrome. Br.Med.J. 2:709
- 78 Ellis H, Coll I (1968) Antiperistaltic segment for profuse ileostomy diarrhea. Br.Med.J. 1:556
- 79 ElShafie M, Rickham PP (1970) Multiple intestinal atresias. J.Ped. Surg 5:655
- 80 Emanuel B, Gault J, Sanson J (1967) Neonatal intestinal obstruction due to absence of intestinal musculature: A new entity. J.Ped.Surg. 2:332
- 81 Epstein H (1967) Diskussion zu Fink und Olson (86). Arch.Surg. 94:311
- 82 Evans HM, Brenizer AG (1907) Notes on the resection of large portions of the small intestine. Johns Hopk.Hosp.Bull. 18:477
- 83 Faik S, Grindlay JH, Mann FC (1950) Effect of vagotomy on intestinal activity. Surgery 28:546
- 84 Feldman EJ, Dowling RH, MacNaughton J (1976) Effects of oral versus intravenous nutrition on intestinal adaptation after small bowel resection in the dog. Gastroenterology 70:712
- 85 Ferner H (1977) Der Dünndarm. In: Benninghoff A, Goerttler K, Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Urban & Schwarzenberg, München, 11.Auflage, S. 89
- 86 Fink WJ, Olson JD (1967) The massive bowel resection syndrome. Arch. Surg. 94:700

- 87 Fleming CR, McGill DB (1985) Total parenteral nutrition. In: Bockus HL (Hrg.) Gastroenterology. W.B.Saunders Comp., Philadelphia, 4. Auflage, Band 7, S. 4379
- 88 Flint JM (1912) The effect of extensive resection of the small intestine. Johns Hopk.Hosp.Bull. 23:127
- 89 Fortner JG, Sichuk G, Litwin SD, Beattie EH (1972) Immunological responses to an intestinal allograft with HLA-identical donor-recipient. Transpl. 14:531
- 90 Frederick PL, Craig TV (1964) The effect of vagotomy and pyloroplasty on weight loss and survival of dogs after massive intestinal resection. Surgery 56:135
- 91 Frederick PL, Sizer JS, Osborne MP (1965) Relation of massive bowel resection to gastric secretion. N.Engl.J.Med. 272:509
- 92 Galjaard H, van der Meer-Fleggen W, Giesen J (1972) Feedback control by functional villus cells on cell proliferation and maturation in intestinal epithelium. Exp.Cell Res. 73:197
- 93 Garcia VF, Templeton JM, Eichelberger MR, Koop CE, Vinograd J (1981) Colon interposition for the short bowel syndrome. J.Ped.Surg. 16:994
- 94 Gaton E, Czernobilsky B, Kraus L, Motovic A, Glas I, Taub Y, Man B (1980) The neomucosa and its surroundings after jejunoserosal patching in dogs. J.Surg.Res. 29:451
- 95 Gazet JC, Kopp J (1964) Surgical significance of ileocecal junction. Surgery 56:565
- 96 Gdanietz K, Biewald W (1973) Umkehrung eines Dünndarmsegmentes bei Malabsorptionssyndrom nach ausgedehnter Dünndarmresektion bei einem Säugling. Zbl.Chir. 98:251
- 97 Gerok K, Groß W (1978) Verdauung und Absorption. In: Karlson P (Hrg.) Pathobiochemie. Thieme, Stuttgart, 1. Auflage, S. 166
- 98 Gerwig WH, Ghaphery A (1963) Experimental attempt to delay alimentary transit time after small bowel exclusion. Arch.Surg. 87:50
- 99 Gibson LD, Carter R, Hinshaw DB (1962) Segmental reversal of small intestine after massive bowel resection. Successful case with follow-up examination. JAMA 182:154
- 100 Gilbert MG, Mencia LF, Puranik SR, Litt RE, Altmann DH (1972) Management of gastroschisis and short bowel: Report of 17 cases. J.Ped. Surg. 7:598
- 101 Gillespie CE (1965) Persönliche Mitteilung an Madding et al. [185].
- 102 Gladen HE, Kelly KA (1981) Electrical pacing for short bowel syndrome. Surg.Gynecol.Obstetr. 153:697

- 103 Glassman JA (1942) An artificial ileocecal valve. Surg.Gynecol. Obstetr. 74:92
- 104 Glick PL, de Lorimier AA, Adzick NS, Harrison MR (1984) Colon interposition: An adjuvant operation for short-gut syndrome. J.Ped.Surg. 19:719
- 105 Grantzow R (1980) Experimentelle mikrochirurgische Studien zu Leber- und Dünndarmtransplantation sowie Anastomosen des Ductus deferens. Dissertationsschrift, München.
- 106 Green GM, Olds BA, Matthews G, Lyman RL (1973) Protein as a regulator of pancreatic enzyme secretion in the rat. Proc.Soc.Ex.Biol. Med. 142:1162
- 107 Greenberg GR, Jeejeebhoy KN (1979) Intravenous protein-sparing therapy in patients with gastrointestinal disease. J.Parent.Ent. Nutr. 3:427
- 108 Grieco GA, Reyes HM, Ostrovsky E (1983) The role of a modified intussusception jejunocolic valve in short-bowel syndrome. J.Ped. Surg. 18:354
- 109 Grosfeld JL, Cooney DR, Jesseph JE (1974) Experimental ileocecal valve replacement in puppies. Surg.For. 25:364
- 110 Grundberg AB, Lopez AS, Dragstedt LR (1967) Effect of intestinal reversal and massive resection on gastric secretion. Arch.Surg. 94:326
- 111 Guttman FM, Braun P, Garance PH, Blanchard H, Collin PP, Dallaire L, Desjardins JG, Perreault G (1973) Multiple atresias and a new syndrome of hereditary multiple atresias involving the gastrointestinal tract from stomach to rectum. J.Ped.Surg. 8:633
- 112 Haffen K, Keding M, Simon-Assmann P (1987) Mesenchyme-dependent differentiation of epithelial progenitor cells in the gut. J.Ped. Gastroent.Nutr. 6:14
- 113 Hallböök T, Lundh E (1963) Treatment of malabsorption following resection of small intestine. An experimental study. Acta Chir.Scand. 126:356
- 114 Hammer JM, Visscher F, Hill EJ (1953) Experimental gastrojejunal ulcers produced by reversing the duodenum. Arch.Surg. 67:23
- 115 Hammer JM, Seay PH, Hill EJ, Prust FW, Campbell RB (1955) Intestinal segments as internal pedicle grafts. Arch.Surg. 71:625
- 116 Hammer JM, Seay PH, Johnston RL, Hill EJ, Prust FH, Campbell QJ (1959) The effect of antiperistaltic bowel segments on intestinal emptying time. Arch.Surg. 79:537

- 117 Harmel RP, Stanley M jr. (1986) Improved survival after allogeneic small intestinal transplantation in the rat using cyclosporine immunosuppression. *J.Ped.Surg.* 21:214
- 118 Harmon JW, Wright JA, Noel J, Cogan M (1979) Fate of Dacron prostheses in the small bowel of rabbits. *Surg.For.* 30:365
- 119 Haubrich WS (1985) Gross anatomy of the small intestine. In: Bockus HL (Hrg.) *Gastroenterology*. W.B.Saunders Comp., Philadelphia, 4. Auflage, Band 3, S. 1474
- 120 Hayama T, Magee DF, White TT (1963) Influence of autonomic nerves on the daily secretion of pancreatic juice in dogs. *Ann.Surg.* 158:290
- 121 Haymond HE (1935) Massive resection of small intestine. Analysis of 257 collected cases. *Surg.Gynecol.Obstetr.* 61:693
- 122 Hecker WC, Rahn E, Rahn M (1985) Omphalocele und Laparoschisis - Eine klinische Analyse. *Langenb.Arch.Chir.* 365:239
- 123 Hedenstedt S (1967) Antiperistaltic jejunal segment in gastric surgery. *Acta Chir.Scand.* 133:545
- 124 Heimlich HJ (1966) Elective replacement of the oesophagus. *Br.J. Surg.* 53:913
- 125 Herrington JL, Edwards VH, Carter JH, Sawyers JL (1968) Treatment of severe postvagotomy diarrhea by reversed jejunal segment. *Ann. Surg.* 168:522
- 126 Heubi JE, Balistreri VF, Partin JC, Schubert WK, Suchy FJ (1980) Enterohepatic circulation of bile acids in infants and children with ileal resection. *J.Lab.Clin.Med.* 95:231
- 127 Hickman RO, Buckner D, Clift RA, Sanders JE, Stewart P, Thomas ED (1979) A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. *Surg.Gynecol.Obstetr.* 148:871
- 128 Hidalgo F, Cortes ML, Salas SL (1973) Intestinal muscular layer ablation in short-bowel syndrome. *Arch.Surg.* 106:188
- 129 Hofmann S (1970) Indikationsfehler bei der Behandlung ausgedehnter Darmverluste durch gegengeschaltete Dünndarmsegmente. *Langenbecks Arch.Chir.* 327:606
- 130 Hofmann S (1972) Experimentelle Studien an gegengeschalteten Dünndarmsegmenten zur Therapie des "short bowel syndrom". I. Teil: Langzeituntersuchungen an jungen Hunden. *Bruns'Beitr.klin.Chir.* 219:764
- 131 Hofmann S (1973) Experimentelle Studien an gegengeschalteten Dünndarmsegmenten zur Therapie des "short bowel syndrom". II. Teil: Röntgencinematographische Bewegungsstudien bei Segmentgegenschaltung im Dünndarmbereich. *Bruns'Beitr.klin.Chir.* 220:88

- 132 Hellwarth ME, Granger DN, Ulrich-Baker MG, Kviety PR, Ramenofsky ML, Gaginella TS (1987) Pharmacologic enhancement of adaptive growth after extensive small bowel resection. *Pediatr.Surg.Int.* 2 (in Vorbereitung)
- 133 Hollender LF, Kohler JJ, Klein A, Bur F (1972) L'anse grêle anisopéristaltique étude critique de 10 cas personnels et de 38 observations rapportées dans la littérature mondiale. *Ann.Chir.* 26:599
- 134 Holman CW (1948) Diskussion zu Dennis et al. [64]. *Ann.Surg.* 128:495
- 135 Holmes JT, Klein MS, Winawer SJ, Fortner JG (1971) Morphological studies of rejection in canine jejunal allografts. *Gastroenterology* 61:693
- 136 Holt D, Easa D, Shim W, Suzuki M (1982) Survival after massive small intestinal resection in a neonate. *Am.J.Dis.Child.* 136:79
- 137 Hoorn WA van, Hazebroek FWJ, Molenaar JC (1985) Gastroschisis associated with atresia - A plea for delay in resection. *Z.Kinderchir.* 40:368
- 138 Howard ER, Otherson HB (1973) Proximal jejunoplasty in the treatment of jejunal atresia. *J.Ped.Surg.* 8:685
- 139 Hubbard TB (1978) The prevention of bypass enteritis after jejuno-ileal bypass for morbid obesity. *Ann.Surg.* 187:502
- 140 Hutcher NE, Salzberg AM (1971) Pre-ileal transposition of colon to prevent the development of short bowel syndrome in puppies with 90 percent small intestinal resection. *Surgery* 70:189
- 141 Hutcher NE, Mendez-Picon G, Salzberg AM (1973) Prejejunal transposition of colon to prevent the development of short bowel syndrome in puppies with 90 per cent small intestine resection. *J.Ped.Surg.* 8:771
- 142 Iljima K, Salerno RA (1967) Survival of small intestine following excision, perfusion and autotransplantation. *Ann.Surg.* 166:968
- 143 Imhof M, Schmidt E, Lehmann L, Bruch HP, Muffert S, Henrich H (1986) Idiopathische intestinale Pseudoobstruktion. *Chirurg* 57:506
- 144 Intraport® - Der dauerhaft sichere Gefäßzugang. Produktinformation Intraport. Fresenius.
- 145 Isselbacher KJ (1967) Mechanism of absorption of long and medium chain triglycerides. In: Senior JR (Hrg.) MCT. University of Pennsylvania Press, Philadelphia, S.21
- 146 Ivy AC (1927) A brief review of the physiology of the duodenum. *Radiology* 9:47

- 147 Iwai N, Yanagihara J, Tsuto T, Taniguchi H, Takahashi T (1985) Congenital short small bowel with malrotation in a neonate. *Z.Kinderchir.* 40:371
- 148 Jackson AA (1983) Aminoacids: Essential and non-essential? *Lancet* 2:1034
- 149 Jeejeebhoy KN (1983) Therapy of the short gut. *Lancet* 1:1427.
- 150 Jianu A (1914) über Ösophagoplastik. *Dtsch.Z.Chir.* 131:397
- 151 Jones SA, Joergenson EJ (1963) Closure of duodenal wall defects. *Surgery* 53:438
- 152 Jordan GL jr., Angel RT, McIlhane JS, Willms RK (1963) Treatment of the postgastrectomy dumping syndrome with a reversed jejunal segment interposed between the gastric remnant and the jejunum. *Am.J.Surg.* 106:451
- 153 Keller JW, Stewart WRC, Westerheide R, Pace WG (1965) Prolonged survival with paired reversed segment after massive intestinal resection. *Arch.Surg.* 91:174
- 154 Kellogg JH (1918) Technique of operation for repair of the ileocaecal valve. *Ann.Surg.* 67:83
- 155 Kiriluk LB, Merendino KA (1952) Further experiences in the dog with esophageal pathology following esophagogastrectomy. *Surg.For.* 3:59
- 156 Kirkman RL (1984) Small bowel transplantation. *Transpl.* 37:429
- 157 Kirstein (1889) Experimentelles zur Pathologie des Ileus. II. Zur Frage der Antiperistaltik. *Dtsch.Med.Wschr.* 15:1000
- 158 Klish WJ, Putnam TC (1981) The short gut. *Am.J.Dis.Child.* 135:1056.
- 159 Kobold EE, Thal AP (1963) A simple method for the management of experimental wounds of the duodenum. *Surg.Gynecol.Obstetr.* 116:340
- 160 Kock NG (1973) Continent ileostomy. *Prog.Surg.* 12:180
- 161 Koeberle E (1881) Resection de deux metres d'intestin grele. *Bull. Acad.Med.* 10:128
- 162 Konvolinka CW (1970) Congenital short small intestine: A rare occurrence. *J.Ped.Surg.* 5:574
- 163 Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH (1954) An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann.Surg.* 140:439
- 164 Kurz R, Sauer H (1983) Treatment and metabolic findings in extreme short-bowel syndrome with 11 cm jejunal remnant. *J.Ped.Surg.* 18:257

- 165 Landor JH, Baker WK (1964) Gastric hypersecretion produced by massive small bowel resection in dogs. *J.Surg.Res.* 4:518
- 166 LaPlace JP (1980) Compensatory hypertrophy of the residual small intestine after partial enterectomy: A neurohumoral feedback? *Ann.Rech.Vet.* 11:165
- 167 Layzell T, Collin J (1981) Retrograde electrical pacing of the small intestine.- A new treatment for the short bowel syndrome? *Br.J.Surg.* 68:711
- 168 Leapman SB, Deutsch AA, Grand RJ, Folkman J (1974) Transplantation of fetal intestine: Survival and function in a subcutaneous location in adult animals. *Ann.Surg.* 179:109
- 169 Lebenthal E, Leung YK (1987) Epidermal growth factor (EGF) and the ontogeny of the gut. *J.Ped.Gastroent.Nutr.* 6:1
- 170 Leonard AS, Levine AS, Wittner R, Buchwald H, Varco RL (1967) Massive small-bowel resections. *Arch.Surg.* 95:429
- 171 Leonhardt H (1977) Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen. Thieme, Stuttgart, 5.Auflage, S. 378
- 172 Liebow C, Rothman SS (1975) Enteropancreatic circulation of digestive enzymes. *Science* 189:472
- 173 Lillehei RC, Goott B, Miller FA (1959) The physiological response of the small bowel of the dog to ischemia including prolonged in vitro preservation of the bowel with successful replacement and survival. *Ann.Surg.* 150:543
- 174 Lillehei RC, Goldberg S, Goott B, Longerbeam JK (1963) The present status of intestinal transplantation. *Am.J.Surg.* 105:58
- 175 Lillehei RC, Idezuki Y, Feemster JA, Dietzman RH, Kelly WD, Merkel FK, Goetz FC, Lyons GW, Manax WG (1967) Transplantation of stomach, intestine and pancreas: Experimental and clinical observations. *Surgery* 62:721
- 176 Lillemoe KD, Berry WR, Harmon JW, Tai YH, Weichbrod RH, Cogen MA (1982) Use of vascularized abdominal wall pedicle flaps to grow small bowel neomucosa. *Surgery* 91:293
- 177 Lloyd DA (1978) Colonic interposition between the jejunum and ileum after massive small bowel resection in rats. *Prog.Ped.Surg.* 12:51
- 178 Lloyd DA (1981) Antiperistaltic colon interposition following massive small bowel resection in rats. *J.Ped.Surg.* 16:64
- 179 Lopez-Perez GA, Martinez AJ, Machuca J, Lopez S, Unda A, Rodriguez X, Miguelez C (1981) Experimental antireflux intestinal valve. *Am.J.Surg.* 141:597

- 180 Loran MR, Crocker TT (1963) Population dynamics of intestinal epithelia in the rat two months after partial resection of the ileum. *J.Cell Biol.* 19:285
- 181 Lortat-Jacob JL, Maillard JN, Fekete F (1961) A procedure to prevent reflux after esophagogastric resection: Experience with 17 patients. *Surgery* 50:600
- 182 Louw JH, Cywes S, Davies MRQ, Rode H (1981) Congenital jejuno-ileal atresia: Observations on its pathogenesis and treatment. *Z.Kinderchir.* 33:317
- 183 Mackby MJ, Richards V, Gilfillan RS, Florida R (1965) Methods of increasing the efficiency of residual small bowel segments. *Am.J. Surg.* 109:32
- 184 MacKinnon AM, Short MD, Elias E (1975) Adaptive changes in vitamin B 12 absorption in celiac disease and after proximal small bowel resection in man. *Am.J.Dig.Dis.* 20:835
- 185 Madding GF, Kennedy PA, McLaughlin RT (1965) Clinical use of antiperistaltic bowel segments. *Ann.Surg.* 161:601
- 186 Mall FP (1896) Reversal of the intestine. *Johns Hopk.Hosp.Rep.* 1:93
- 187 May AG, Phillips CE, Sherman CD (1966) Massive intestinal resection. *Arch.Surg.* 92:344
- 188 McDermott WV jr. (1964) Diskussion zu Frederick und Craig [90]. *Surgery* 56:142
- 189 McGinty CP (1965) Diskussion zu Keller et al. [153]. *Arch.Surg.* 91:178
- 190 Meier H (1986) Porth-A-Cath-Kathetersystem beim Kind - Die klinischen Erfahrungen sind gut. *klinikerarzt* 15:703
- 191 Merritt RJ (1986) Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J.Ped.Gastroent.Nutr.* 5:9
- 192 Miyagawa S, Nakaba H, Takao T, Yoshikawa K, Satani M (1985) Congenital absence of small intestinal musculature (One case report). *Z.Kinderchir.* 40:55
- 193 Monari (1896) *Beitr.klin.Chir.* 16:479. Zitiert nach Evans und Brenizer [82].
- 194 Monchik GJ, Russell PS (1971) Transplantation of small bowel in the rat: Technical and immunological considerations. *Surgery* 70:693
- 195 Mühsam R (1900) Experimentelles zur Frage der Antiperistaltik. *Mitteil.Grenzgeb.Med.Chir.* 6:451

- 196 Müller JM, Keller HW, Brenner U, Walter M (1984) Katheterkomplikationen bei langfristiger oder ambulanter parenteraler Ernährung. Dtsch.Med.Wschr. 109:1053
- 197 Muxley RT, Pozefsky T, Lockwood DH (1974) Protein nutrition and liver disease after jejunoileal bypass for morbid obesity. N.Engl.J. Med. 290:921
- 198 Newcomer AD (1973) Surface digestion of carbohydrates. Mayo Clin. Proc. 48:620
- 199 Nicoldani C (1887) Die Idee einer Enteroplastik. Wiener Med.Presse 50. Zitiert nach Baldwin-Price et al. [14]
- 200 Nixon HH (1978) The use of loperamide to regulate peristalsis and improve bowel control: A preliminary report. J.Ped.Surg. 13:87
- 201 Nöthiger F, Oesch I, Zimmermann A (1982) Entwicklung von Dünndarm-Neomukosa. Schweiz.med.Wschr. 112:530
- 202 Nordgren S, Cohen Z, Mackenzie R, Finkelstein D, Greenberg GR, Lan-ger B (1984) Functional monitors of rejection in small intestinal transplants. Am.J.Surg. 147:152
- 203 Norton LW, Dogru M, Esato K, Eiseman B (1975) Growing small-bowel mucosa: An experimental approach to the short-bowel syndrome. Surg.For. 26:391
- 204 Novak M, Monkus EF, Chung D, Buch M (1981) Carnitine in the perinatal metabolism of lipids. I. Relationship between maternal and fetal plasma levels of carnitine and acylcarnitines. Ped. 67:95
- 205 Nygaard K (1967) Resection of the small intestine in rats. III. Morphological changes in the intestinal tract. Acta Chir.Scand. 133:233
- 206 Ohnishi S (1979) A new artificial intestinal valve in the dog: It's comparative function with the intussuscepted conical valve and the mucosal valve. Arch.Jap.Chir. 48:173
- 207 Okumura M, Fujimara J, Ferrari AA (1969) Transplantation of the small intestine: A case report. Rev.Hosp.Clin.Fac.Med.S.Paulo 24:39
- 208 Olds RJ, Olds JR (1979) Farbatlas der Anatomie der Ratte. Schober-Verlags GmbH, Hengersberg.
- 209 Olivier Cl, Rettori R, Olivier Ch, Baur O, Roux J (1969) Homotransplantation orthotopique de l'intestine grêle et de colons droit et transverse chez l'homme. J.Chir.(Paris) 98:323
- 210 Oppolzer R (1966) Antiperistaltische Dünndarmzwischen-schaltung mit Ile oanastomie nach Colektomie bei Colitis ulcerosa. Chirurg 37:219

- 211 Osborne MP, Sizer J, Frederick PL, Zamcheck N (1967) Massive bowel resection and gastric hypersecretion. Its mechanism and a plan for clinical study and management. *Ann.Surg.* 114:393
- 212 Ottosen P, Behrendt F, Sondergaard T (1959) The treatment of carcinoma of the esophagus and cardia. *Acta Chir.Scand.* 117:181
- 213 Pappis CH, Kairis MZ, Willital GH (1986) Enterization of the dural patch. *Pediatr.Surg.Int.* 1:192
- 214 Parhon CC, Petcu G, Brinzoiu M (1978) Influence of partial resection of the small intestine on the pituitary gland. *Rev.Roum.Morphol. Embryol.Physiol.* 15:97
- 215 Pearse HE, Radakovich M, Cogbill CL (1949) An experimental study of antiperistaltic jejunal loops. *Ann.Surg.* 129:57
- 216 Pearson FG, Henderson RD, Parrish RM (1969) An operative technique for the control of reflux following esophagogastrostomy. *J.Thor. Cardiovasc.Surg.* 58:668
- 217 Perl JJ (1949) Intussuscepted conical valve formation in jejunostomies. *Surgery* 25:297
- 218 Perry PM, Mok HYJ, Dowling RH (1974) Bile acid absorption after small bowel resection in the rat. In: Dowling RH, Riecken EO (Hrg.) *Intestinal Adaptation.* Schattauer-Verlag, Stuttgart, S. 69
- 219 Pertsemlidis D, Kark AE (1974) Antiperistaltic segments for the treatment of short bowel syndrome. *Am.J.Gastroent.* 62:526
- 220 Peterson LW, Cole VH (1948) Use of the defunctionalized loop of jejunum in biliary and pancreatic surgery. *Arch.Surg.* 56:445
- 221 Phillippart AJ, Rector FE (1979) Necrotizing Enterocolitis. In: Ravitch MM (Hrg.) *Pediatric Surgery.* Year Book Medical Publishers, Chicago, 3. Auflage, Band 2, S.970
- 222 Pichlmayr R (1984) Möglichkeiten, Realität und Aufgaben. In: Popovic MFR, Preusker UK (Red.) *Organtransplantation heute.* Sonderbeilage zu "Der Arzt im Krankenhaus". perimed Verlag, Erlangen, S.14
- 223 Porus RL (1965) Epithelial hyperplasia following massive small bowel resection in man. *Gastroenterology* 48:753
- 224 Postuma R, Trevenen CL (1979) Liver disease in infants receiving total parenteral nutrition. *Ped.* 63:110
- 225 Postuma R, Moroz S, Friesen F (1983) Extreme short bowel syndrome in an infant. *J.Ped.Surg.* 18:264
- 226 Poth EJ (1964) Surgical correction of severe "dumping" and postgastrostomy malnutrition: A therapeutic and diagnostic test. *Ann.Surg.* 160:488

- 227 Poth EJ (1967) Diskussion zu Fink und Olson [86]. Arch.Surg. 94:705
- 228 Preston FW, Macalalad F, Graber R, Jackson EJ, Sporn IJ, (1965) Function and survival of jejunal homotransplants in dogs with and without immunosuppressive treatment. Transpl. 3:224
- 229 Priebe CJ jr. (1970) Reversed intestinal segments in young puppies with massive intestinal resections. J.Ped.Surg. 5:215
- 230 Prohaska J van, Govostis MC, Kirsteins A (1954) Mechanism of the efferent stoma dysfunction following subtotal gastrectomy. Arch.Surg. 68:491
- 231 Prutz W, Ellinger A (1904) über die Folgen der Darmgegenschaltung. Langenbecks Arch.Chir. 72:415
- 232 Puri P, Guiney EJ, Carroll R (1985) Multiple gastrointestinal atresias in three consecutive siblings: Observations on pathogenesis. J.Ped.Surg. 20:22
- 233 Randolph JG, Lilly JR (1968) The influence of vagotomy and pyloroplasty on the growth and survival of enterectomized young animals. J.Ped.Surg. 3:232
- 234 Ravitch MM, Barton BA (1974) The need for pediatric surgeons as determined by the volume of work and the mode of delivery of surgical care. Surgery 76:754
- 235 Redmond DC, Muraki T, Singleton AO jr. (1964) Effects of recirculating jejunal loops on absorption and transit after massive bowel resection in dogs. Surg.For. 15:291
- 236 Reid IS (1975) The significance of the ileocecal valve in massive resection of the gut in puppies. J.Ped.Surg. 10:507
- 237 Reinhoff VE (1946) Intrathoracic esophagojejunogastrostomy for lesion, of the upper third of the esophagus. South.Med.J. 39:928
- 238 Reiquam CW, Allen RP, Akers DR (1965) Normal and abnormal small bowel length: An analysis of 389 autopsy cases in infants and children. Am.J.Dis.Child. 109:447
- 239 Reul GJ, Ellison EH (1966) Effect of seventy-five percent distal small bowel resection on gastric secretion. Am.J.Surg. 111:772
- 240 Reznick RK, Craddock GN, Langer B, Gilas T, Cullen JB (1982) Structure and function of small bowel allografts in the dog: Immunosuppression with cyclosporin A. Can.J.Surg. 25:51
- 241 Richardson JD, Griffen WO jr. (1972) Ileocecal valve substitutes as bacteriologic barriers. Am.J.Surg. 123:149
- 242 Rickham PP (1967) Massive small intestinal resection in newborn infants. Ann.Roy.Coll.Surg.Engl. 41:480

- 243 Rickham PP, Irving J, Shmerling DH (1977) Longterm results following extensive small intestinal resection in the neonatal period. *Prog.Ped.Surg.* 10:65
- 244 Ricotta J, Zuidema GD, Gadacz TR, Sadri D (1981) Construction of an ileocecal valve and its role in massive resection of the small intestine. *Surg.Gynecol.Obstetr.* 152:310
- 245 Ricour C, Revillon Y, Laufenburger A, Ghnassia D, Arnaud-Battandier F, Jos J, Fontaine JL, Navarro J, Rieu D, Weyne P, Gallix P, Vaiman M (1981) Effect of cyclosporin A on the survival of piglet small intestinal allografts. Vortrag beim "Joint Meeting" der European Society for Paediatric Research, Bern, September 1981
- 246 Ricour C, Duhamel JF, Arnaud-Battandier F, Collard Y, Revillon Y, Nihoul-Fekete C (1985) Enteral and parenteral nutrition in the short bowel syndrome in children. *World J.Surg.* 9:310
- 247 Riella MC, Scribner BH (1976) Five years' experience with a right atrial catheter for prolonged parenteral nutrition at home. *Surg. Gynecol.Obstetr.* 143:205
- 248 Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS (1972) Medical progress. Albumin synthesis. *N.Engl.J.Med.* 286:748 und 816
- 249 Russ A (1981) Dünndarmtransplantationen - Ein literarischer Überblick. Dissertationsschrift, München
- 250 Rygick AN, Nasarov LU (1969) Antiperistaltic displacement of an ileal loop without twisting its mesentery. *Dis.Col.Rect.* 12:409
- 251 Sacher P, Stauffer UG (1981) Langzeitergebnisse bei Patienten mit Atresien und Stenosen des Dünndarmes distal des Ligaments von Treitz und des Kolons. *Z.Kinderchir.* 32:230
- 252 Sako K, Gerszik K, Marchetta FC (1964) Nutritional effects of short reversed jejunal segment. *Arch.Surg.* 89:1102
- 253 Salzberg AM (1984) Diskussion zu Glick et al. [104]. *J.Ped.Surg.* 19:724
- 254 Sanders RA, Sheldon GF (1976) Septic complications on total parenteral nutrition. *Am.J.Surg.* 132:214
- 255 Satomura K, Kisaka Y, Zheng HL, Ohnishi S, Kanazawa T, Tanaka K, Tanigawa N, Nakazora M, Muroya H (1979) Intestinal valves by telescoping anastomosis and non-transected muscular valves. *Arch.Jap. Chir.* 48:21
- 256 Schaub J, Endres W, Harms K, Bertele RM, Stolla A (1977) The treatment of intractable diarrhoe by the method of "Baustein principle" using a casein hydrolysate. *Eur.J.Ped.* 124:89

- 257 Schiller WR, DiDio LJA, Anderson MC (1967) Production of artificial sphincters. Arch.Surg. 95:436
- 258 Schiller WR (1972) Diskussion zu Richardson und Griffen (241). Am.J. Surg. 123:152
- 259 Schima E (1969) Operative Versuche zur Verzögerung der Darmpassage nach ausgedehnten Resektionen. Langenbecks Arch.Chir. 323:246
- 260 Schima E (1970) Die Wirkung einer antiperistaltischen Dünndarmin-terposition in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation. Langenbecks Arch. Chir. 326:212
- 261 Schlicke CP (1963) Complications of vagotomy. Am.J.Surg. 106:206
- 262 Schmidt A, Dressler W (1987) Sekundäre Hypoganglionie des Dick- und Dünndarmes nach rezidivierendem Ileus und Peritonitis bei einem Säugling. Z.Kinderchir. 42 (in Vorbereitung)
- 263 Schwartz MZ (1984) Can we influence intestinal adaptation? In: Brooks BF (Hrg.) Controversies in pediatric surgery. University of Texas Press, Austin, S. 83
- 264 Schwartz MZ, Flye MW, Storozuk RB (1985) Growth and function of transplanted fetal rat intestine: Effect of cyclosporine. Surgery 97:481
- 265 Schwartz MZ, Maeda K (1985) Short bowel syndrome in infants and children. Ped.Clin.North Am. 32:1265
- 266 Schwartz MZ, Storozuk RB (1986) The influence of gastrin on gastro-intestinal function. J.Ped.Surg. 21:1123
- 267 Scribner BH, Cole JJ, Christopher TG (1970) Long-term total parenteral nutrition: The concept of an artificial gut. JAMA 212:457
- 268 Senn (1892) Experimental contributions to abdominal surgery. Zitiert nach Evans und Brenizer [82].
- 269 Sheldon GF (1979) Role of parenteral nutrition in patients with short bowel syndrome. Am.J.Med. 67:1021
- 270 Shepard D (1966) Antiperistaltic bowel segment in the treatment of the short bowel syndrome. Ann.Surg. 163:850
- 271 Shermata DW, Ruaz E, Fink BB, MacLean WC (1981) Respiratory hydrogen secretion: A simple test of bowel adaptation in infants with short gut syndrom. J.Ped.Surg. 16:271
- 272 Shermata DW (1984) Early enteral stimulation of the neonate with short-gut syndrome. In: Brooks EF (Hrg.) Controversies in pediatric surgery. University of Texas Press, Austin, S. 94

- 273 Shiner M (1985) Microscopic anatomy of the small intestine. In: Bockus HL (Hrg.) Gastroenterology. W.B.Saunders Comp., Philadelphia, 4.Auflage, Band 3, S. 1479
- 274 Shmerling DH (1976) Grundlagen der Ernährung nach ausgedehnten Dünndarmresektionen. Mschr.Kinderheilk. 124:358
- 275 Sidhu GS, Narasimharao KL, Rani VU (1985) Absorption studies after massive small bowel resection and antiperistaltic colon interposition in Rhesus monkeys. Digest.Dis.Sci. 30:483
- 276 Siebert JR (1980) Small intestinal length in infants and children. Am.J.Dis.Child. 134:593
- 277 Siewert R, Nyhus LM (1985) Surgical management of peptic ulcer. In: Bockus HL (Hrg.) Gastroenterology. W.B.Saunders Comp., Philadelphia, 4.Auflage, Band 2, S. 1207
- 278 Simko V (1980) Short bowel syndrome. Gastroenterology 78:190
- 279 Simons BE, Jordan GL jr. (1969) Massive bowel resection. Am.J.Surg. 118:953
- 280 Singleton AO jr., Rowe EB (1954) Peristalsis in reversed loops of bowel. Ann.Surg. 139:853
- 281 Singleton AO jr., Kurrus FD, Donegan DW (1961) The increasing of absorption following massive resections of bowel by means of antiperistaltic bowel segments as measured by radiolodine fat absorption studies. Ann.Surg. 154:130
- 282 Singleton AO jr., Redmond DC, McMurray JE (1964) Ileocecal resection and small bowel transit and absorption. Ann.Surg. 159:690
- 283 Singleton AO jr. (1966) Surgical treatment of massive small bowel loss. Physiologic response to reversed segments, recirculation loops and tonic segments in dogs. Am.Surg. 32:437
- 284 Smith RC, Burkinshaw L, Hill GL (1982) Optimal energy and nitrogen intake for gastroenterological patients requiring intravenous nutrition. Gastroenterology 82:445
- 285 Smith RS (1968) Post vagotomy jejunal interpositions. Northwest Med. 67:364
- 286 Smith RS (1970) Diskussion zu Waddell et al. [315]. Arch.Surg. 100:443
- 287 Stacchini A, DiDio LJA, Primo MLS, Borelli V, Andretto R (1982) Artificial sphincters as surgical treatment for experimental massive resection of small intestine. Am.J.Surg. 143:721
- 288 Stafford ES, Schnauffer L, Cone DF (1959) The isolated circular intestinal loop. Johns Hopk.Hosp.Bull. 104:260

- 289 Stahlgren LRH, Umana G, Roy R, Donnelly J (1962) A study of intestinal absorption in dogs following massive small intestinal resection and insertion of an antiperistaltic segment. *Ann.Surg.* 156:483
- 290 Stahlgren LRH, Roy RH, Umana G (1964) A mechanical impediment to intestinal flow. *JAMA* 187:141
- 291 Stauffer UG, Becker M, Karamehmedovic O, Gessendorfer H (1974) Dünndarmtransplantation bei jungen Zwergschweinen. *Z.Kinderchir.* 14:38
- 292 Stauffer UG (1983) Die Dünndarm-Transplantation - Gegenwärtiger Stand und mögliche Zukunft. *Z.Kinderchir.* 38:286
- 293 Stauffer UG, Perret M, Shmerling DH (1984) Spätergebnisse nach ausgedehnten Dünndarmresektionen. *Mschr.Kinderheilk.* 132:411
- 294 Stone MM, Mulvihill SJ, Lewin KJ, Fonkalsrud EW (1986) Long-term total intraperitoneal nutrition in a rabbit model. *J.Ped.Surg.* 21:267
- 295 Straus E, Gerson CD, Yalow RS (1974) Hypersecretion of gastrin associated with the short bowel syndrom. *Gastroenterology* 66:175
- 296 Tandler J (1900) Zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Duodenum in frühen Entwicklungsstadien. *Morph.Jahrb.* 29:187
- 297 Tanner JM, Whitehouse RH (1973) Height and weight charts from birth to 5 years allowing for length of gestation. *Arch.Dis.Childb.* 48:786
- 298 Tanner WA, O'Leary JF, Byrne PJ, Hennessy TPJ (1978) The effect of reversed jejunal segments on the myoelectrical activity of the small bowel. *Br.J.Surg.* 65:567
- 299 Thiede A, Deltz E (1978) Morphological reaction in transplanted small intestines using immunogenetically defined rat strain combinations. *Langenbecks Arch.Chir.* 346:119
- 300 Thomas CG (1969) Jejunoplasty for the correction of jejunal atresia. *Surg.Gynecol.Obstetr.* 129:545
- 301 Thomas CG, Carter JM (1974) Small intestinal atresia: The critical role of a functioning anastomosis. *Ann.Surg.* 179:663
- 302 Thomas JF, Jordan GL jr. (1965) Massive resection of small bowel and total colectomy. *Arch.Surg.* 90:781
- 303 Thompson JS, Tempero MA, Haun JL, Vanderhoof JA (1984) The importance of luminal factors in neomucosal growth. *Gastroenterology* 86:1281
- 304 Thompson JS, Vanderhoof JA, Antonson DL, Newland JR, Hodgson PE (1984) Comparison of techniques for growing small bowel neomucosa. *J.Surg.Res.* 36:401

- 305 Thompson JS, Vanderhoof JA, Antonson DL (1985) Intestinal tapering and lengthening for short bowel syndrome. *J.Ped.Gastroent.Nutr.* 4:495
- 306 Thompson JS (1985) Surgical therapy for the short bowel syndrome. *J.Surg.Res.* 39:81
- 307 Tobik S, Lukasiewicz S, Starzewski J (1975) An attempt at forming an effective gastroesophageal mucosal valve. *Surgery* 77:225
- 308 Touloukian RJ, Smith GJW (1983) Normal intestinal length in preterm infants. *J.Ped.Surg.* 18:720
- 309 Trinkle JK, Bryant LR (1967) Reversed colon segment in an infant with massive small bowel resection: A case report. *J.Ky.Med.Assoc.* 65:1090
- 310 Vantrappen GR, Janssens JP (1985) Small bowel motility. In: Bockus HL (Hrg.) *Gastroenterology*. W.B.Saunders Comp., Philadelphia, 4. Auflage, Band 3, S. 1493
- 311 Vayre P, Hureau J, Soyer R (1967) Utilisation d'une interposition colique segmentaire antipéristaltique pour freiner le transit grêle après résection étendue. *Ann.Chir.* 21:521
- 312 Venables CW, Ellis H, Smith ADM (1966) Antiperistaltic segments after massive intestinal resections. *Lancet* 2:1390
- 313 Vinograd I, Merguerian P, Udassin R, Mogle P, Nissan S (1984) An experimental model of a submucosally tunnelled valve for the replacement of the ileo-cecal valve. *J.Ped.Surg.* 19:726
- 314 Vaag KL (1987) Zur Operabilität des Kurzdarmsyndroms. Vortrag beim Symposium "Operationsmethoden und Technik in der Kinderchirurgie", München, Febr. 1987
- 315 Waddell WR, Kern F jr., Halgrimson CG, Woodbury JJ (1970) A simple jejunocolic "valve". For relief of rapid transit and the short bowel syndrome. *Arch.Surg.* 100:438
- 316 Waldeck F (1977) Funktionen des Magen-Darm-Kanals. In: Schmidt RF, Thews G (Hrg.) *Physiologie des Menschen*. Springer-Verlag, Berlin, 19. Auflage, S. 583
- 317 Walter M, Brenner U, Keller HW, Müller JM (1985) Segmental small bowel replacement by a gastric tube in the pig. Vortrag beim Symposium "Experimental and clinical fundamentals of small bowel transplantation", Kiel, Oktober 1985
- 318 Wangensteen OH (1943) Primary resection (closed anastomosis) of the colon and rectosigmoid. *Surgery* 14:403
- 319 Varden MJ, Wesley JR (1978) Small bowel reversal procedure for treatment of the "short gut" baby. *J.Ped.Surg.* 13:321

- 320 Watkins DH, Prevedel A, Harper FR (1954) A method of preventing peptic esophagitis following esophagogastrostomy. J.Thor.Surg. 28:367
- 321 Watson LC, Friedman HI, Griffin DG, Norton LW, Mellick PW (1980) Small bowel neomucosa. J.Surg.Res. 28:280
- 322 Weber TR, Vane DW, Grosfeld JL (1982) Tapering enteroplasty in infants with bowel atresia and short gut. Arch.Surg. 117:684
- 323 Welch K (1967) Persönliche Mitteilung an Osborne MP. Am.J.Surg. 114:394
- 324 Weser E (1979) Short bowel syndrome. Gastroenterology 77:572
- 325 Weser E (1985) Luminal nutrients and intestinal adaptation. J.Ped. Gastroent.Nutr. 4:165
- 326 Weser E, Urban E (1985) The short bowel syndrome. In: Bockus HL (Hrg.) Gastroenterology. W.B.Saunders Comp., Philadelphia, 4.Auflage, Band 3, S. 1792
- 327 Westphal E, Müller-Ruchholtz W (1985) Prospective methods of immunological monitoring after small bowel transplantation. Vortrag beim Symposium "Experimental and clinical fundamentals of small bowel transplantation", Kiel, Oktober 1985
- 328 Widdowson EM, Dauncey J, Shaw JCL (1974) Trace elements in foetal and early postnatal development. Proc.Nut.Soc. 33:275
- 329 Wiens E, Bondar GF (1970) Control of gastric hypersecretion following massive small intestinal resection. Surg.For. 21:310
- 330 Wilkinson AW (1974) Der Langzeiteffekt nach ausgedehnter Darmresektion. Vortrag beim 3. Internationalen Symposium "Der Kurzdarm", Obergurgl, Jan. 1974
- 331 Williams NS, Evans P, King RFGJ (1985) Gastric acid secretion and gastrin production in the short bowel syndrome. Gut 26:914
- 332 Williamson RCN, Chir M (1978) Intestinal adaptation (first and second part). N.Engl.J.Med. 298:1393 und 1444
- 333 Willms RK, Jordan GL jr. (1961) Reversed jejunal segment. Effect on gastric emptying and nutrition following subtotal gastrectomy in six dogs. JAMA 178:144
- 334 Wilmore DW, Johnson CJ (1968) Metabolic effects of small bowel reversal in treatment of the short bowel syndrome. Arch.Surg. 97:784
- 335 Wilmore DW, Dudrick SJ, Daly JM, Vars HM (1971) The role of nutrition in the adaptation of the small intestine after massive resection. Surg.Gynecol.Obstetr. 132:673

- 336 Wilmore DW (1972) Factors correlating with a successful outcome following extensive intestinal resection in newborn infants. *J.Ped.* 80:88
- 337 Winawer SJ, Broitman SA, Wolochow DA, Osborne MP, Zamchek N (1966) Successful management of massive small-bowel resection based on assessment of absorption defects and nutritional needs. *N.Engl.J.Med.* 274:72
- 338 Winchester DP, Dorsey JM (1971) Intestinal segments and pouches in gastrointestinal surgery. *Surg.Gynecol.Obstetr.* 132:131
- 339 Wolfman EF, Trevino G, Heaps DK, Zuidema GD (1964) An operative technique for the management of acute and chronic lateral duodenal fistulas. *Ann.Surg.* 159:563
- 340 Wolman SL, Anderson GH, Marliss EB, Jeejeebhoy KN (1979) Zinc in total parenteral nutrition: Requirements and metabolic effects. *Gastroenterology* 73:458
- 341 Woolf GM, Miller C, Kurian R, Jeejeebhoy KN (1983) Diet for patients with a short bowel: High fat or high carbohydrate? *Gastroenterology* 84:823
- 342 Wright SH, Snape WJ, Battle W, Cohen S, London RL (1980) Effect of dietary components on gastrocolonic response. *Am.J.Physiol.* 238:G 228
- 343 Zheng HL (1977) An experimental study on the artificial intestinal valve by telescoping anastomosis. *Arch.Jap.Chir.* 46:657
- 344 Zinzar SN, Leitina BJ, Tumyan BG, Svet-Moldavsky GJ (1971) Very large organ-like structures formed by syngeneic foetal alimentary tract transplanted as a whole or in parts. *Rev.Europ.Études Clin.et Biol.* 16:455
- 345 Zlotkin SH, Bryan MH, Anderson GM (1981) Intravenous nitrogen and energy intake required to duplicate in utero nitrogen accretion in prematurely born human infants. *J.Ped.* 99:115
- 346 Zlotkin SH, Stallings VA, Pencharz PB (1985) Total parenteral nutrition in children. *Ped.Clin.North Am.* 32:381
- 347 Zurier RB, Campbell RG, Hashim SA, Van Itallie TB (1966) Use of medium chain triglyceride in management of patients with massive resection of the small intestine. *N.Engl.J.Med.* 274:490

8. Lebenslauf

- 07.08.1958 Geburt als zweites Kind von Arthur Schmit-
tenbecher, Kapellmeister, und seiner Frau
Margareta, geb. Merkel, in Frankfurt/Main
und Taufe auf die Namen Peter Paul.
- Ostern 1965- Besuch der Uhlandschule, Grundschule, in
Sommer 1968 Frankfurt/Main
- Sommer 1968- Besuch des Heinrich-von-Gagern-Gymnasiums,
Sommer 1977 altsprachliches Gymnasium mit neusprachli-
chem Zweig, in Frankfurt/Main
- 15.06.1977 Abitur und allgemeine Hochschulreife
- 01.01.1978- Tätigkeit als Krankenpflegehelfer am St.
31.03.1979 Katharinenkrankenhaus, Frankfurt/Main
- 16.03.1979 Immatrikulation an der medizinischen Fakul-
tät der Johann Wolfgang von Goethe-Univer-
sität, Frankfurt/Main
- 24.03.1981 ärztliche Vorprüfung
- 1981-1983 Famulaturen in den Abteilungen für Innere
Medizin und Chirurgie (St. Katharinenkran-
kenhaus, Frankfurt/Main), in der Praxis Dr.
Walther, Kinderarzt (Bergen-Enkheim) und in
den Abteilungen für Pädiatrie und Kinder-
chirurgie (Städt. Krankenhaus, Frankfurt-
Höchst)
- 25.03.1982 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
20.03.1984 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 24.04.1984- Praktisches Jahr in den Abteilungen für In-
24.03.1985 nere Medizin und Chirurgie am St. Josefs-
Hospital, Wiesbaden, sowie am Zentrum der
Kinderheilkunde, Klinikum der Joh. Wlfg.
v.Goethe-Universität, Frankfurt/Main
- 26.06.1984/ standesamtliche und kirchliche Trauung mit
07.07.1984 Barbara Hechler
- 10.04.1985/ 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
24.04.1985 schriftlicher/mündlicher Teil
25.04.1985 Approbation als Arzt
- 01.05.1985 Eintritt in die kinderchirurgische Klinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital der
Universität München als vollbeschäftigte
wissenschaftliche Hilfskraft

Danksagung

Herrn Prof. Dr. W. Ch. Hecker danke ich ganz herzlich für die Überlassung des Themas, für die intensive Hilfe, Betreuung und Unterstützung in Vorbereitung und Durchführung der Untersuchungen und für die Diskussion der Ergebnisse.

Frau Dr. E. Ring-Mrozik danke ich für Betreuung und Unterstützung in Vorbereitung, Durchführung, Diskussion und Niederschrift der Arbeit.

Herrn Dr. G. Donhauser darf ich für die Einführung in die experimentelle mikrochirurgische Arbeitstechnik und die kollegiale Unterstützung im experimentellen Teil der Arbeit danken.

Herrn Dr. M. Weiß, Pathologisches Institut der Universität München, sei herzlich gedankt für die immer hilfsbereite Unterstützung in der Anfertigung der histologischen Präparate, ihrer Auswertung und Diskussion.

Mein Dank gilt weiterhin dem Fotolabor der Kinderklinik für die Anfertigung der Bilder und Herrn Lehner für die sorgsame und zuverlässige Betreuung der Tiere.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Frau Barbara danken für Assistenz und Hilfe bei der Durchführung der Experimente, für das Lesen des Konzeptes, aber auch für das Verständnis in den vielen Stunden der Durchführung und Niederschrift dieser Arbeit.

